

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o.....

POUR LE

59

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André MARRE

Né le 16 mars 1912, à Orry-la-Ville (Oise).

**L'état actuel de la prophylaxie
du Typhus exanthématique
et de la vaccination contre cette maladie**

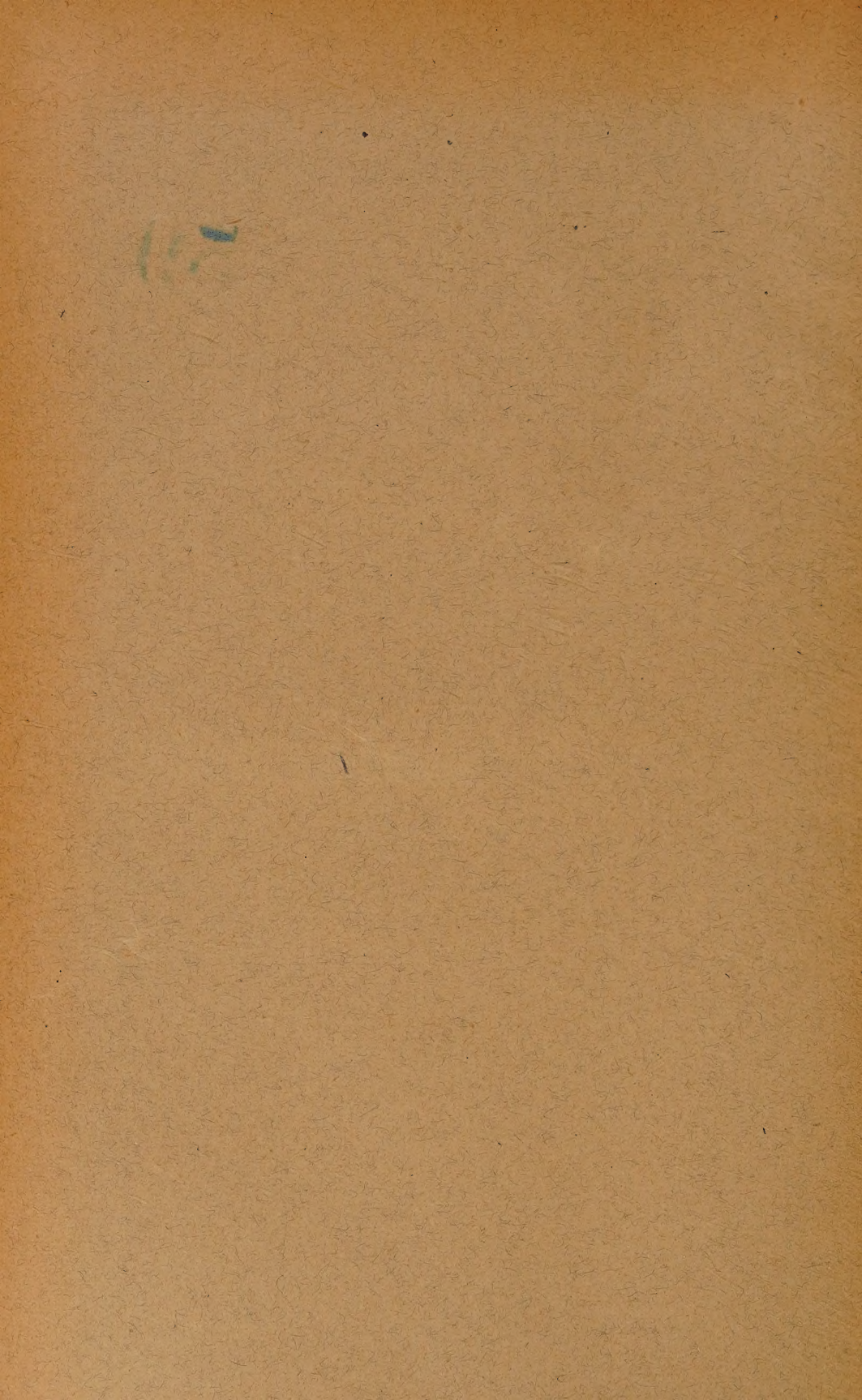
Président : L. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André MARRE

Né le 16 mars 1912, à Orry-la-Ville (Oise).

L'état actuel de la prophylaxie
du Typhus exanthématique
et de la vaccination contre cette maladie

Président : L. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBécourt.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY. } Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. } Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*En témoignage de ma grande affection et
de ma profonde reconnaissance pour tous
les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.*

A MON FRERE

Ancien Elève de l'Ecole Polytechnique.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller Technique Sanitaire au Ministère de la Santé Publique.

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSEDES

Chargé de Cours d'Hygiène Scolaire à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin Inspecteur des Epidémies à la Préfecture de Police.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
ce travail, hommage de ma reconnaissance
pour l'accueil si aimable qu'il m'a toujours
réservé.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAINMONT

Médecin-Chef des Cottages Sanitaires de Saint-Gobain.

*En souvenir de la sollicitude paternelle
qu'il m'a témoignée pendant le temps trop
court que j'ai passé dans son service.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE REIMS

Stage et Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR LARDENNOIS
MONSIEUR LE DOCTEUR BILLARD
MONSIEUR LE DOCTEUR SAINMONT

Médecin-Chef des Cottages Sanitaires de Saint-Gobain.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR VIGNES
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE DOCTEUR HEITZ-BOYER
MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Internat des Hôpitaux de la Seine :

MONSIEUR LE DOCTEUR PERETTI DE LA ROCCA
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris.
Accoucheur de l'Hôpital Saint-Denis.

MONSIEUR LE DOCTEUR DELAFONTAINE
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris.
Assistant du Professeur Pasteur Vallery-Radot à l'Hôpital Bichat.
Médecin-Chef de l'Hôpital Saint-Denis.

INTRODUCTION

*« Point d'épidémies possibles de Typhus là
« où manque le pou... nos méthodes de vacci-
« nation préventives s'opposent de plus en
« plus à la formation des épidémies... »*

NICOLLE.

Depuis qu'il y a des hommes, le Typhus prélève son lourd tribut. Ses premières manifestations connues remontent loin dans l'histoire. Les « fièvres pestilentielles » dont parle la Bible, la peste d'Athènes de 420 avant J.-C., décrite par Thucydide, la peste de Carthage furent certainement des épidémies de Typhus. Avec la peste et la famine il a décimé les populations du Moyen-Age. Les guerres de la révolution et de l'Empire l'emportaient dans le bagage des armées, et dans les pertes de la grande Guerre de 1914-1918, il prend à sa charge près d'un million de morts.

Pour mesurer l'étendue de ses ravages, il suffit de rappeler qu'en 1552 il anéantit l'armée de Charles Quint et l'obligea à lever le siège de Metz et qu'en 1878, pendant la guerre Gréco-Turque, un régiment Russe, rentrant à Kara-Kilissé, se trouva réduit à huit hommes et deux officiers, sans avoir reçu un coup de fusil.

Mais bien longtemps, il fallut se contenter d'en déplorer les effets que mesuraient de si effroyables

hécatombes. On savait que le Typhus sévissait surtout en temps de guerre et de famine, qu'il était le compagnon assidu de la misère et de la saleté. Mais on ne pouvait rien contre le fléau qui s'éteignait de lui-même pour reprendre plus tard avec la même violence, ici ou ailleurs, dans les foules fatiguées et affamées.

Le XIX^e siècle, qui marquera dans l'histoire des hommes une date capitale, où sont nés dans tous les domaines de l'esprit et de la matière des mouvements dont l'ampleur s'accroît tous les jours et qui ne sont pas près d'avoir achevé leur développement, va changer, dans le domaine restreint qui nous occupe, les « destinées » de cette maladie. Le développement de l'esprit scientifique, le perfectionnement des méthodes et des instruments de recherche vont permettre de prendre le sujet corps à corps, dans toute son ampleur.

Comme pour la peste, le choléra, la fièvre jaune, etc..., les chercheurs s'efforcent à dérober à la nature son secret, et si leur tâche est encore loin d'être terminée, il faut s'émerveiller des résultats que leur ténacité et leurs dévouements, jalonnés par tant de sacrifices personnels, ont déjà atteints. La Science Médicale a sa large part dans l'œuvre entreprise pour améliorer la condition humaine; nous essaierons de voir si ses efforts, mieux coordonnés, mieux « dirigés » ne pourraient pas aboutir plus vite et aller plus profond.

Le tableau rapide et raccourci que nous allons

tenter des recherches sur le Typhus nous le dira. Nous énumérerons d'abord les trouvailles dispersées des chercheurs sur toutes les infections à caractères communs avec le Typhus dont le groupement en famille a donné des rapprochements intéressants et des conclusions capitales, notamment le caractère de réversion.

Nous rechercherons si les éternelles données du problème de la maladie ont été résolues. Toute maladie comporte une cause spécifique; il faut trouver l'organisme qui la provoque, l'agent pathogène, puis les moyens de l'empêcher de naître; enfin, au dernier stade, les moyens de la guérir.

En outre, s'il s'agit d'une maladie épidémique, un autre élément intervient qui prédomine : la recherche de l'agent de transmission.

Lorsque NICOLLE eut découvert que le pou était l'agent transmetteur du Typhus, la question s'éclaircit et les perspectives de lutter efficacement contre le fléau s'ouvrirent toutes grandes.

Comme dans la plupart des maladies épidémiques, l'hygiéniste intervenait, mais dans un champ d'action parfaitement délimité : détruire le pou. Nous n'avons pas, dans un ouvrage médical de proportion et de résonnance modestes, à parler du rôle du politique et de l'économiste auxquels il appartient d'étudier et de réaliser les conditions de l'amélioration sociale. C'est à eux de créer un milieu où, la misère disparue, les habitudes individuelles de propreté

suffiront, sans intervention extérieure, pour amener la disparition de tant de fléaux.

Mais en attendant le jour, lointain sans doute, où ce résultat sera obtenu, le rôle de l'hygiéniste reste encore de première importance, et il nous faudra exposer sommairement les méthodes d'épouillage.

Puis, nous décrirons la série des recherches, les tâtonnements, dirait-on mieux, sur les moyens préventifs de la maladie : empêcher le germe pathogène de se développer, le tuer si ce premier effort n'a pas réussi, avec les vaccins, les sérums, qui sont la base de l'action dirigée contre toutes les maladies infectieuses. On s'efforcera d'indiquer brièvement les avantages et les inconvénients de chacun d'eux en montrant comment et quand ces avantages peuvent être utilisés, comment les inconvénients ont été écartés, comment on travaille encore à les améliorer.

Nous devons conclure, en effet, que l'œuvre n'est pas achevée, mais aussi que les résultats obtenus et dont nous citerons quelques chiffres sont pleinement encourageants et permettent d'espérer que le moment n'est plus loin où la race blanche n'aura plus rien à craindre de ce fléau et où elle pourra consacrer tous ses efforts à en prémunir ses frères de couleur.

C'est que le Typhus exanthématique, maladie de la misère, existe à l'état endémique dans le monde entier, dans les régions où les notions de propreté individuelle et collective ne sont pas encore imposées.

Si la plupart des peuples civilisés en sont aujourd'hui affranchis, quelques colonies émigrées nécessaires au sein même de ces pays civilisés peuvent y faire enregistrer des cas.

Il subsiste à l'état endémique en Russie, en Roumanie du Nord, en Pologne, en Bohême, en Bulgarie, dans toute l'Asie Mineure. Des foyers importants existent en Asie : Indes, Chine, Tibet. Le Mexique, les Indes Andésiennes (Chili et Pérou) sont également des foyers d'endémie.

A l'état épidémique, le typhus coïncide généralement avec des grandes migrations de peuples, des périodes d'hiver, de famine, de guerre, de pèlerinage (La Mecque, Bénarès).

HISTORIQUE

Longtemps, on a englobé sous la dénomination générique de typhus un certain nombre d'affections, parce qu'elles offraient des symptômes voisins : la gravité de leur évolution, la fièvre élevée avec éruption qui les accompagnaient et des troubles du système nerveux. Fièvre typhoïde, fièvres récurrentes, fièvres exanthématiques n'ont été distinguées que par l'agent qui les fait naître. La découverte du spirochète de la récurrente en 1868 et celle du bacille d'Eberth, en 1880, rendent définitive la différence que certains avaient déjà entrevue. Mais la séparation des différentes fièvres exanthématiques a été beaucoup plus laborieuse; leur aire de dispersion très étendue leur faisait attribuer des noms différents suivant les foyers endémiques et comme l'agent de transmission n'était pas précisé et l'agent pathogène inconnu, on en faisait autant de maladies distinctes.

Le typhus historique, ainsi qualifié par NICOLLE parce qu'il est le plus anciennement connu, était souvent confondu avec le typhus murin, catégorisé pour la première fois en 1897 par BRILL, Médecin New-Yorkais. Suivant les auteurs et suivant les circonstances de la découverte d'autres foyers, on le désigna sous les noms de :

Maladie de BRILL.

Typhus endémique bénin.

Typhus Mexicain.

Typhus Nautique.

Typhus murin.

La fièvre exanthématique méditerranéenne a été observée et décrite en 1910 par CONOR et BRUCH, sous le nom de fièvre boutonneuse de Tunisie; on eut plus tard l'occasion de l'observer en Italie et dans la région de Marseille.

Dès 1907, RICKETTS et GOMEZ avaient étudié la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et pour la première fois avaient observé, dans le sang des malades, la présence de microorganismes que l'on rencontre dans l'intestin des insectes. PROWAZECK, en 1913, les a étudiés amplement. C'est pour marquer leur souvenir qu'on a dénommé ces microorganismes *Rickettsia Prowazecki*.

Mais ces microorganismes ne constituent qu'un des éléments d'une nombreuse famille. HERTIG et WOLBACH (1924) en ont catalogué 45 espèces chez différents insectes. Nous nous bornerons à citer les *Rickettsias quintana*, hôtes des poux que l'on trouve sur les personnes atteintes de la fièvre des tranchées; les *Rickettsias Rickettsi*, trouvées sur les tiques infectées du virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, les *Rickettsias lenticularis* qu'on trouve toujours chez les punaises de lit, les *Rickettsias ruminatum* qui provoque chez le mouton une maladie

transmise par une tique, la *Rickettsia pediculi* trouvée chez les poux sains.

Leur nombre et la date relativement récente à laquelle ont commencé les recherches sur ces microorganismes, n'en permettent pas une connaissance encore complète.

Toutefois, aucun doute ne s'élève plus aujourd'hui sur leur rôle étiologique. MODINOS en résume ainsi les preuves :

« Les *Rickettsias* sont des corpuscules de nature
« parasitaire.

« Ils s'agglutinent par le sérum des typhiques.

« Ils apparaissent toujours chez les poux normaux
« nourris sur des malades.

« Seuls les poux porteurs de *Rickettsias* Prowazecki
« peuvent inoculer le typhus.

« L'efficacité des vaccins à *Rickettsia*.

« Et enfin le rôle de divers microorganismes ana-
« logues dans d'autres affections exanthématiques.

Les incertitudes qui règnent encore à leur sujet ont seulement empêché de les utiliser comme base d'une classification des *Rickettsioses*. On a été conduit à en donner le tableau d'après la notion du parasite inoculateur :

CLASSIFICATION DES RICKETTSIOSES.

Rickettsioses Exanthématiques.

		<i>Groupe I. — Type : Typhus.</i>
<i>Agent vecteur :</i>	}	Sous-groupe A : Typhus historique.
Poux		Sous-groupe B : Typhus mexicain ou Tabardillo.
Poux et puces		Maladie de Brill.
		Sous-groupe C :
		I. Typhus murin.
Puces	}	a. Typhus tropical urbain Shop typhus de Malaisie.
		b. Typhus murins d'Athènes, du Maroc, de Tunisie, d'Anvers.
		c. Fièvre nautique.
		II. Typhus soricin de Tunis.

Groupe II.

Type : Fièvre pourprée.

Tiques	{	Fièvre pourprée des Montagnes Ro- cheuses.
		Typhus de Sao-Paulo.
		Fièvre boutonneuse.
		Tick Bite Fever d'Afrique du Sud.

Groupe III.

Type : Tsutsugamushi du Japon.

Tiques	{	Tsutsugamushi ou Fièvre fluviale du Japon.
		Typhus tropical rural : scrub ty- phus de Malaisie.

Rickettsioses Récurrentes.

Poux	{	Fièvre des Tranchées.
Poux		Maladie de Weigl.

Autres maladies à Rickettsias à l'étude.

Poux	Trachome.
------------	-----------

La découverte de NICOLLE en 1909, que le pou était l'agent transmetteur du typhus exanthématique a montré toute l'importance de cette question de l'agent de transmission.

Pour le typhus historique, le réservoir de virus est l'homme et l'agent de transmission le pou. Mais la maladie peut passer de l'homme au rat par les puces. Puis par les puces revenir à l'homme; le rat peut donc constituer un réservoir de virus, et, par un processus analogue à celui de la peste, devenir à son tour un agent indirect de transmission que sa facilité de dispersion à grande distance par la navigation rend très dangereux.

Le typhus murin est une maladie du rat, qui se transmet de rat à rat par les puces. Le réservoir de virus est le rat, l'agent de transmission, la puce; mais celle-ci peut passer sur l'homme chez qui, par la présence du pou, la maladie peut devenir épidémique.

Caractères généraux et Rapports des Fièvres Exanthématiques.

Les fièvres exanthématiques constituent donc une famille clinique très vaste; ce sont des fièvres qui, comme leur nom l'indique, s'accompagnent d'une éruption plus ou moins marquée et constituée par des taches. L'état du malade est le plus souvent sévère et, le plus souvent aussi, il y a prédominance des symptômes nerveux. Dans ces maladies, le sang est virulent, il contient donc le germe pathogène. Toutes

peuvent être reproduites chez les animaux. Elles nous sont transmises par des invertébrés (acariens ou insectes) non par contagion directe entre hommes.

Dans toutes, le sérum sanguin des malades jouit de la propriété d'agglutiner les cultures de certains *B. proteus*. Enfin elles ont pour agent pathogène de petites bactéries appartenant à un même type, une même famille, les *Rickettsias*, qui se localisent dans les tissus altérés par le virus.

Néanmoins jusqu'à l'heure actuelle, on n'a démontré ni leur unité étiologique par les *rickettsias*, ni leur unité épidémiologique, puisque les agents de transmission sont multiples.

C'est ainsi qu'émerge très séduisante l'hypothèse de NICOLLE, suivant laquelle à l'origine de ce groupe d'infections, il aurait existé un virus unique, pathogène d'abord pour les rongeurs, mais qui, élargissant son aire géographique, aurait peu à peu évolué en des souches secondaires dont chacune est devenue la cause déterminante de l'une d'elles.

Le typhus exanthématique ou typhus historique est la plus redoutable, parce que la plus contagieuse de toutes. C'est pourquoi il a été l'objet de multiples observations, c'est pourquoi il est le mieux connu et qu'on a pu tirer de ces nombreuses recherches un certain nombre de points incontestés qui sont la base de la lutte entreprise contre lui et le lieu de départ de recherches et de progrès nouveaux dans cette action.

En voici le bref exposé :

Le réservoir de virus est l'homme.

L'agent transmetteur, le pou.

Une première atteinte de typhus exanthématique confère le plus souvent, une immunité très forte et de longue durée. Au cours des épidémies, à côté des cas francs de typhus, on rencontre des cas frustes ou plus exactement des sujets avec infection latente.

L'infection sans symptômes persiste pendant plusieurs mois après la maladie caractérisée.

La maladie apparaît ou réapparaît après plusieurs années de latence, chez un certain nombre de sujets.

On a pu en conclure que l'infection typhique est une infection prémunisante, c'est-à-dire une infection dans laquelle l'immunité est liée à la présence du germe dans l'organisme. Si, en raison d'une insuffisance alimentaire ou de fatigues excessives, l'équilibre immunitaire d'un sujet jadis infecté de typhus est rompu, le virus, libéré, envahit de nouveau le torrent circulatoire; les symptômes de la maladie apparaissent à nouveau, l'infection des poux du porteur reprend et le cycle épidémique recommence.

Faire disparaître le pou, ce serait faire disparaître le typhus. Mais cette éradication des ectoparasites n'est pas aussi simple qu'elle le paraît; l'infestation est liée à un ensemble de conditions sociales et économiques qui sont souvent hors des ressources et des moyens des autorités.

C'est ici qu'intervient l'importance pratique considérable de la vaccination.

Encore faut-il que cette vaccination soit efficace et

sans danger. A cet égard, une autre constatation des recherches sur les fièvres exanthématiques a fait réaliser un progrès considérable à la question; l'étude des rapports entre le typhus et les maladies parentes a permis de constater leur immunité croisée; le virus de l'une agit vis-à-vis du virus de l'autre. Il n'y avait qu'à rencontrer le virus qui, inoculé à l'homme, immunise avec le moins de danger; on l'a trouvé avec le virus du typhus murin qui ne produit chez lui qu'une fièvre passagère, des symptômes nerveux peu accentués, un exanthème léger, et qui cependant, s'est montré capable de provoquer une immunité solide non seulement au typhus murin lui-même, mais encore au typhus classique.

Caractères du virus typhique.

L'agent étiologique probable du virus exanthématique est la *Rickettsia Prowazecki*, qui se présente sous forme de bâtonnets courts, de dimension de 0,2 à 0,4 micron. Ce sont des parasites intra-cellulaires qu'on voit difficilement dans le sang des typhiques, et que l'on a trouvés dans l'intestin des poux susceptibles d'infecter expérimentalement l'animal d'étude. Le virus lui-même paraît être filtrant.

Mais WEIL et FÉLIX (1921) ont émis l'opinion que la *Rickettsia Prowazecki*, se présentant le plus souvent sous la forme d'une petite bactérie, ne serait qu'une étape dans le cycle évolutif du *B. proteus* X, qu'on a trouvé dans le sang des typhiques et avec lesquels elle a une communauté antigénique indis-

cutable. Les *Bacillus Protéus X* seraient une forme ancestrale saprophytique non pathogène qui par mutations successives donnerait après la forme *B. Protéus X*, la forme *Rickettsia* qui est à la limite de la visibilité, puis une forme invisible, filtrante et incultivable.

Pour d'autres, la phase d'invisibilité séparerait les deux autres étapes.

Quoi qu'il en soit, on reste encore dans l'ignorance sur le rôle des *Rickettsias* et du *B. Protéus X 19*, dans l'étiologie de la maladie.

PROPHYLAXIE

Le réservoir du typhus exanthématique est l'homme et l'agent de transmission, le pou; mais l'homme infesté peut transmettre la maladie au rat par les puces et le rat, à son tour, la reporter sur l'homme par les mêmes ectoparasites. La dératisation est donc un des éléments très important de la lutte contre cette affection.

C'est surtout le pou du corps qui intervient dans cette transmission (*Pediculus vestimenti* ou *corporis*); le pou de tête (*pediculus capitis*) ne joue qu'un rôle accessoire.

NICOLLE qui est l'auteur de cette découverte essentielle (1909), avait été frappé par le fait que le malade qui répandait le typhus autour de lui, perdait cette propriété quand il entrait à l'hôpital. Il observa que les malades hospitalisés devaient prendre un bain et changer de vêtements; d'où la disparition de leurs poux.

La contagion disparaissant avec le pou, il devenait évident que la lutte contre le pou était la première mesure à prendre pour lutter efficacement contre l'épidémie.

I. EPOUILLAGE.

L'importance capitale de la disparition du pou a été montrée par NICOLLE :

« Peut-on espérer la suppression du pou ? Le pou
« est disparu des nations civilisées par la simple
« habitude de la propreté. Si l'on parvenait à faire
« pénétrer cette habitude chez les peuples incultes,
« la disparition du pou suivrait et avec elle la dis-
« parition du typhus. La pénétration des notions les
« plus élémentaires de l'hygiène n'est possible qu'à
« condition qu'un contact soit établi entre tous les
« hommes.

« Ce contact devient de plus en plus complet tous
« les jours. Il n'est pas encore total. Là où il existe
« les préceptes de l'hygiène ne pénètrent que lente-
« ment. Leur expansion est gênée, du côté des popu-
« lations mineures, par l'ignorance, les préjugés, le
« manque d'un suffisant bien-être, sans lequel il n'y
« a pas de progrès; du côté des nations civilisatrices
« ou simplement conquérantes, par l'indifférence,
« les préoccupations égoïstes, l'absence d'un pro-
« gramme d'exécution ou les défaillances de son ap-
« plication. Sans doute, le typhus tend à se localiser
« dans des régions éloignées. Ces foyers sont encore
« multiples. Ils comprennent la majeure partie de
« l'Orient, en particulier la Chine, et certaines ré-
« gions des pays civilisés, tels, en Europe, les pays
« Slaves. De ces bastions le typhus menace toute
« l'humanité. Dès que les conditions favorables à la

« multiplication des poux reparaissent, et ces con-
« ditions se résument à deux, la misère et l'en-
« combrement, le typhus accentue sa menace, sort
« de ses foyers et recommence la conquête hu-
« maine.

« On conçoit le rôle désolant et fatal que jouent,
« dans son extension, les souffrances collectives de
« l'humanité, les disettes, les révolutions et les
« guerres. Le typhus se présente à nous, à la fin,
« comme un fléau et comme une leçon morale. Il
« nous rappelle que l'homme ne fait que sortir de
« la barbarie, qu'il porte encore sur sa peau un pa-
« rasite honteux comme ceux que portent les bêtes,
« et que, quand l'homme se conduit en brute, ce pa-
« rasite, en se multipliant et en lui inoculant le ty-
« phus, lui prouve qu'en effet, il n'est encore qu'une
« brute.

« La disparition du typhus ne sera possible que
« le jour où, les guerres et les luttes économiques
« ayant disparu, l'œuvre d'une hygiène collective
« aura supprimé le pou ». (NICOLLE. Destin des ma-
« ladies infectieuses).

Cette question de l'épouillage est traitée dans de nombreuses publications. Un exposé du Docteur Ed. BENHAMOU paru en 1935, peut leur servir de résumé :

« Le typhus étant extrêmement contagieux, et
« cette contagion obéissant à la loi des contacts et
« se propageant par les poux, il faut :

« 1° surveiller pendant 12 jours tout individu sus-

« pect, ayant été au contact d'un malade ou venant
« d'une région où sévit une épidémie.

« 2° imposer l'isolement absolu du typhique con-
« tagieux, à la période fébrile, en même temps qu'on
« le lave, le rase, l'épouille et qu'on envoie à la dé-
« sinfection ses vêtements et qu'on fait désinfecter
« sa literie et son habitation (maladie à déclaration
« et à désinfection obligatoire, N° 2 du carnet).

« 3° lutter contre le pou, agent de transmission :

« a) par une prophylaxie individuelle, c'est-à-dire,
« par l'hygiène corporelle, et par l'emploi en temps
« d'épidémie de petits sachets de LEGROUX (Institut
« Pasteur) à base d'essence d'eucalyptus, dont
« l'odeur éloigne les poux, ou par l'emploi d'une
« pommade parasiticide à base de xylol dont on
« s'enduit le corps.

« b) par une prophylaxie collective, c'est-à-dire,
« par la désinfection au soufre des locaux suspects
« (asiles de nuit, gourbis), et par l'épouillage systé-
« matique des vagabonds, des chemineaux, des ha-
« bitants d'un douar, ce qu'on réalise par la création
« de postes d'épouillage comprenant :

« 1) une salle d'attente avec coiffeur,

« 2) une salle de déshabillage communiquant
« avec :

« 3) une salle d'étuvage (vapeurs au formol) pour
« la désinfection des vêtements.

« 4) une salle de bains-douches,

« 5) une salle de rhabillage où le malade dépara-

« site reçoit d'un guichet donnant sur la salle d'étu-
« vage ses vêtements déparasités ».

Ajoutons quelques précisions données par MODINOS en 1937 (Les Fièvres Typho-Exanthématiques en Egypte) :

« L'air chaud à 55°, ou la vapeur à 65° désinfec-
« tent les vêtements à condition que ceux-ci soient
« séparés. Si on les utilise en paquets il faut les
« chauffer à 100° durant 2-3 heures (Bacot 1917).
« L'eau à 65° durant 30 minutes supprime égale-
« ment les poux et leurs œufs. Le repassage au fer
« très chaud est un moyen très utile pour les vête-
« ments externes. La fumigation est incertaine.

« Pour débarasser le cuir chevelu des poux et des
« œufs, il faut recourir aux insecticides (Bacot 1921)
« principalement sous forme d'applications grais-
« seuses ou huileuses, en recouvrant ensuite le cuir
« chevelu pour 1 ou 2 heures avec une toile imper-
« méable. Dans le but de tuer les larves écloses des
« œufs qui auraient échappé à une première appli-
« cation, il faudra répéter celle-ci 1-2 fois, à un in-
« tervalle de 10 jours. Il sera bon de couper les che-
« veux de très près en évitant de raser les personnes
« saines en période d'épidémie, puisque nous savons
« que le matériel infectant pourrait pénétrer par
« ces abrasions ».

L'épouillage consiste, en définitive à désinfecter l'individu lui-même, ses vêtements ainsi que les centres d'habitation ou de réunion où il s'agglomère;

épouillage individuel des hommes, épouillage collectif des locaux suspects.

Cette œuvre devrait pouvoir être conduite en toutes saisons. Durant l'hiver, la population pauvre est contrainte de s'entasser dans des abris resserrés, en une promiscuité étroite qui favorise la diffusion de l'ectoparasite transmetteur. Elle est alors couverte de vêtements chauds qu'elle ne quitte plus durant de longues semaines et où s'entassent le pou adulte et ses lentes dans les conditions les plus favorables à sa pullulation.

C'est aussi pendant l'hiver que se fait sentir le plus durement l'insuffisance de la ration alimentaire, en milieu pauvre, qui, en mettant l'organisme en état de moindre résistance, favorise l'extension de la maladie.

Durant les mois chauds, il s'agit notamment ici des régions méditerranéennes, l'indigène s'entasse également pour se mettre à l'abri du soleil; le contact agit dans le même sens et si l'on voit parfois la poussée infectieuse régresser, c'est que l'indigène, se dépouillant d'une partie de ses vêtements et procédant plus volontiers à ses ablutions, est couvert de moins de vermine.

Comme exemple de prophylaxie par l'épouillage, on peut citer celle entreprise à Casablanca en 1937, à l'occasion d'une épidémie de typhus exanthématique :

« Dès le début de l'épidémie, on a isolé les malades
« indigènes au lazaret d'El Hank, on a recherché et

« désinsectisé leurs logis et les co-habitants que l'on
« a placés en surveillance au lazaret d'Aïn Chock;
« on a poursuivi la désinsectisation des miséreux
« errant dans la ville, surveillé étroitement le fon-
« douk des miséreux, celui de la Société de Bienfai-
« sance, avec douche et épouillage, le quartier ré-
« servé et la prison. Des rafles ont épuré les grandes
« artères de la ville. Hébergés au Centre d'Assis-
« tance, les miséreux raflés ont été, après douches,
« épouillage, rasage et vaccination, refoulés par cars
« sur leurs régions d'origine. Ces mesures ont amené
« une décroissance marquée du mouvement épidé-
« mique ».

La conclusion théorique évidente de toutes les observations en milieu d'épidémie est qu'il faut maintenir la population exempte de poux pour rendre inoffensives la propagation et les réapparitions du virus typhique.

L'épouillage détruit les poux portés par les malades et par leur entourage. Il laisse les poux dans l'habitation. Le dépistage de la maladie n'atteint pas les cas inapparents; l'infection silencieuse des enfants, les réinfections non symptomatiques des adultes échappent aux investigations.

Si donc les mesures classiques d'épouillage réussissent à débarrasser les populations frappées par l'épidémie de leurs ectoparasites, et de leur typhus, elles ne les garantissent pas contre un retour plus ou moins rapide de l'infection pédiculaire avec tous les risques de reviviscence du typhus qu'elle com-

mande. Pour éviter cette infestation, il faudrait pouvoir réaliser un ensemble de conditions économiques et sociales entraînant des efforts et des frais considérables qui sont dans bien des cas au dessus des ressources des autorités.

Elever le standard de vie des populations pour les mettre en état de meilleure résistance, répandre et pratiquer les mesures indispensables d'hygiène, c'est là une œuvre difficile à réaliser. Pour venir à bout du typhus, il fallait compléter les effets de la prophylaxie classique par l'épouillage, par l'immunisation individuelle préventive. C'est le rôle de la vaccination que nous allons maintenant étudier.

II. VACCINATION

OTERO, plus tard HAMDI ont pu montrer que l'immunité individuelle et naturelle était l'exception et provenait pour ainsi dire régulièrement d'une atteinte de typhus ignorée, notamment durant l'enfance, car l'atteinte du typhus reste toujours d'une extrême légèreté chez l'enfant, ainsi que l'ont établi NICOLLE et CONSEIL.

En définitive, une première attaque de typhus confère une immunité forte et durable.

Des travaux de NICOLLE et CONSEIL ont d'autre part montré que cette immunité est la même chez l'animal. Ils citent par exemple le cas de deux singes qui ne réagirent pas à une inoculation virulente opérée quinze mois après la maladie. On a pu cependant à

diverses reprises constater quelques récidives. NICOLLE eut un singe qui fit deux maladies, la première légère, la seconde forte. Par ci, par là, quelques cobayes firent deux courbes distinctes et typiques de température.

VACCINATION DES ANIMAUX.

Ces premières constatations devaient conduire à expérimenter plus largement sur les animaux les effets de la vaccination. On utilise les singes et les cobayes comme sujets d'expérience.

Emploi de sang. — On emploie tout d'abord le sang de malade, traité de différentes manières :

Sang chauffé à 55° pendant 15 minutes;

Sang chauffé 5 minutes à 55° et cinq minutes à 60°;

Sang séché;

Sang gelé et conservé 15 jours à la glacière;

Sang chauffé formolé à 0,2 %.

Les résultats furent presque toujours négatifs.

Emploi des sérums. On tenta alors (NICOLLE), la vaccination par le sérum de malades (Hommes ou animaux). D'autres expériences ont été faites avec du sérum de convalescents.

Emploi des virus. BLANC, le premier, essaya en 1915 de vacciner au moyen d'organes virulents de cobayes (rate, reins, surrénales). Broyés et mélangés à du sérum physiologique :

1 gr. d'organes,

1 gr. de sérum,

chauffés à 55°, pendant 30 minutes.

Il y avait là une idée fort intéressante puisque cette source de virus donnait un approvisionnement facile et permettait un emploi rapide.

DA ROCHA LIMA (1917) substitue au chauffage à 55° pendant 30 minutes une addition de 0,50 % de phénol et un repos de huit jours. L'émulsion perdait sa virulence et se conservait mieux.

Il essaya aussi en même temps de préparer un vaccin à partir des poux : Après les avoir désinfectés, on les broie et le broyat est mélangé à du sérum physiologique à raison de 0,1 cc. par pou, avec addition de 0,50 % de phénol. Cette méthode donna de bons résultats.

VACCINATION DE L'HOMME.

L'emploi de la vaccination pour l'homme a donné lieu à des tâtonnements encore plus nombreux. Les premiers chercheurs crurent trouver l'agent spécifique du typhus dans divers protozoaires; mais rien de spécifique ni d'efficace n'en sortit. Ce n'était pas la bonne voie. Il fallut arriver à la découverte des *Rickettsias Prowazecki* pour faire un nouveau pas plus sûr, puisqu'on retrouve ces organismes dans tous les cas de typhus, mais non définitif — ce que nous avons signalé plus haut — parce que cette présence constante ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit bien de l'agent causal, mais simplement d'un véhicule du virus ou d'un témoin de la maladie.

Dans le cas de la vaccination humaine, la prudence doit évidemment présider aux essais; l'homme ne

aurait être un sujet d'expérience; la preuve *in vivo* ne peut se chercher que sur des animaux; or, cette recherche n'a donné que des résultats peu probants sur l'animal. Aussi fallait-il se garder de toute témérité; on risquait, sans cette précaution, de répandre l'infection au lieu d'aboutir à l'immunisation .

Les essais faits sur les animaux, de sérums ou de vaccins tués pouvaient être sans danger effectués sur l'homme. La vaccination par vaccin vivant, devait nécessairement, en raison de la différence de sensibilité au typhus des animaux et de l'homme, être expérimentée directement sur celui-ci; c'est là que les précautions s'imposaient.

SÉROPROPHYLAXIE.

La première source de sérum paraît être le sérum de malade ou de convalescent. Dès 1893 (RAYMOND) et 1895 (LEGRAIN), des tentatives sont faites pour les utiliser. NICOLLE renouvelle ses essais. Il remarque que les globules blancs constituent la partie la plus virulente du sang total; il pense pouvoir ainsi obtenir un virus vivant mais peut infectant.

Sérum de malade. Le sang de malade est centrifugé pour en ôter les cellules sanguines. De bons résultats sont obtenus; mais il convient de remarquer que la méthode présente quelques incertitudes et des dangers; si le sérum ne contient pas le virus vivant, il n'aura aucune action préventive; s'il le con-

tient, il donnera l'immunisation, mais fera courir le risque d'une grave infection.

D'autres essais faits par NEUKIRCH, en Asie Mineure (1916-1917) avec une préparation de ce sérum traité au chloroforme et injectée par voie sous-cutanée restent douteux, certains malades traités ayant contracté le typhus dans la suite, dont un cas mortel.

Sérum de convalescent. Le sérum de convalescent ne donne pas de meilleurs résultats; prélevé du 6^e au 20^e jour, qui suit la défervescence, il est conservé à froid et à l'abri de la lumière, il est inoculé une première fois à raison de 10 cc., puis 10 jours plus tard à la même dose. L'immunité acquise est certaine, mais de très courte durée.

OBJECTION A L'EMPLOI DE CES SÉRUMS.

L'objection capitale à l'emploi de ces sérums vient de ce qu'ils nécessitent l'existence préalable de la maladie pour trouver leur matière première, ce qui n'est pas, il faut le reconnaître, une très bonne condition pour une lutte préventive. Incertains dans leurs effets, ils ne donnent aucun moyen préventif à l'infection; tout au plus pourraient-ils être utilisés pour tenter de préserver le personnel qui sera en temps d'épidémie, en contact avec les malades.

Sérum des animaux. Pour échapper à cette impréparation, il fallait employer une source permanente de sérum, et recourir, selon la méthode aujourd'hui généralisée, à l'infection des gros animaux qui four-

niraient ensuite toutes les doses dont on aurait besoin.

NICOLLE, en collaboration avec CONSEIL, puis avec Hélène SPARROW, utilisa l'âne. Cet animal était infecté par injection d'organes virulents de cobayes typhiques, d'abord intra-veineuses, puis intra-cérébrales (après trépanation). Ce n'est qu'avec un troisième animal qu'il obtint un sang faiblement, mais nettement virulent pour le cobaye. Mais il fallait employer de fortes doses de sérums et le peu de résultats pratiques de ces essais ne paraissaient pas devoir conduire à une méthode d'immunisation de l'homme; ils furent abandonnés.

Des essais avec le cheval furent meilleurs; l'immunisation acquise au moyen de broyats d'organes de cobayes infectés donnait un sérum qui, sur l'homme, avait une bonne influence sur la température et sur l'état général. La durée de la maladie était sensiblement réduite et sur 38 malades traités, il n'y eut aucun cas mortel.

ZINSSER et CASTANEDA, tout récemment (1933-1935), ont préparé un sérum préventif sur le cheval, mais en partant du typhus mexicain; ce sérum, n'a pas d'action contre le typhus historique.

En définitive, l'action des sérums seuls ou combinés avec des vaccins tués ou vivants, ne paraît pas devoir donner sur l'homme des résultats pratiques, au moins en l'état actuel de nos connaissances. NICOLLE paraît même croire à un échec définitif : « Il ne semble point — dit-il — qu'il y ait jamais à espérer des

résultats de cette méthode ». (Revue d'imm., I, p. 35, 1935).

Il est bien certain que le sérum, qui apporte tout prêts les anticorps, ne peut donner des moyens de défense aussi vigoureux que ceux que le malade a fabriqué lui-même. Sans doute, l'immunisation sera plus rapide, mais son effet ne peut être que passager.

PROPHYLAXIE PAR LES VACCINS.

Il est donc établi que l'emploi du sérum d'homme ou d'animal convalescent ne saurait assurer la défense contre le typhus que dans des conditions limitées. Il ne faut pas seulement pouvoir mettre à l'abri de l'infection quelques individus particulièrement exposés — médecins, infirmiers, personnel des hôpitaux ou des services de désinfection — mais aussi la collectivité toute entière qui se trouve menacée dès l'apparition des premiers cas. Il faut obtenir rapidement une immunisation forte et massive. Seule la vaccination, c'est-à-dire l'inoculation du virus lui-même, permet d'obtenir ce résultat.

Vaccins tués. Mais alors s'ouvre le danger de vaccinations mal conduites qui vont répandre l'infection au lieu de la juguler. De là, dans la pratique de la vaccination, toute une série de méthodes pour parer à cette difficulté. On n'emploie que le virus tué, qu'on inoculera à doses minimales et progressives.

Les essais du virus sur les animaux avaient montré

que l'infection était en quelque sorte directement proportionnelle à la quantité du produit virulent inoculé. Mais la découverte du typhus inapparent du cobaye-type d'infection bénigne — due à l'insuffisance de la dose de virus — qui laissait à sa suite une immunité courte, mais réelle, donna l'idée de vacciner l'homme par doses progressives, graduées.

Sans doute cette graduation est-elle nécessaire quand il s'agit d'essais dans les maladies infectieuses, plus particulièrement avec un coefficient d'infection aussi marqué que celui du typhus. Dans l'emploi des sérums préventifs, leur injection était aussi progressive pour parer au danger toujours possible de la présence d'organismes virulents; mais avec la vaccination cette nécessité est encore plus grande, puisque on injecte ici directement ces organismes virulents, tués au préalable assurément, mais dont on ne connaît pas encore d'une façon certaine, les effets.

VACCIN DE WEIGL.

Sans nous attarder à de nombreux essais antérieurs, à cause des médiocres résultats obtenus, nous passerons tout de suite au premier travail réellement intéressant par l'idée qui est à sa base et par sa technique, le vaccin de Weigl. Celui-ci reprend l'idée de DA ROCHA LIMA qui, pour infecter des cobayes, leur inoculait le contenu de poux infectés eux-mêmes sur un typhique. Puisque le typhus se transmet par les poux, véhicules des rickettsias-prowazecki, il suffit d'infecter des poux de ce microorganisme pour avoir

sous la main d'une façon permanente une source de virus. Les recherches antérieures ont établi que le lieu d'élection des rickettsias chez le pou est l'intestin; il faut arriver à l'infection directe de l'intestin pour obtenir rapidement du virus disponible; autrement dit, l'intestin du pou servira de milieu de culture. Alors que tous les autres milieux de culture se sont révélés inaptes ou peu favorables, celui-ci donne une émulsion de virus à peu près pur, tout à fait apte à la production du vaccin. L'intestin du pou infecté est prélevé aseptiquement, émulsionné et dilué à raison de 10 milliards de microbes par cc. avec addition de phénol dans la proportion de 5 pour 1000. L'inoculation de ce vaccin se fait progressivement en trois fois à intervalles de 3 à 6 jours à raison du contenu de 25 poux pour la première, 50 pour la seconde et enfin 100 pour la 3^e. Des résultats très satisfaisants sont obtenus dès les premiers essais. Mais le grand inconvénient que présente ce vaccin, tient à sa production difficile et coûteuse puisque l'infection des poux se fait par voie anale au moyen d'une pipette extrêmement effilée.

Une variante de cette méthode a été donnée par CHRZANOWSKI et MOSING qui utilisent les crottes de poux infectés selon le procédé de Weigl.

VACCIN DE ZINSSER ET CASTANEDA.

Ces auteurs chargés de lutter contre le typhus mexicain, se sont adressés au virus du typhus murin de Mexico. Ils utilisent comme source de virus l'ex-

sudat de la tunique vaginale du cobaye infecté de typhus murin, qui contient plus de virus que les autres tissus. Le lavage de cette séreuse est très riche en rickettsias et très virulent. Additionné de formol, c'est-à-dire devenu vaccin tué, ce liquide est inoculé, par voie intrapéritonéale à des rats blancs mâles. Quatre à cinq jours après, on les sacrifie; leur péritoine est lavé avec de l'eau physiologique formolée à 0,2 %; on y ajoute vaginales et testicules; après 24 heures on filtre et on met en ampoules. On vaccine à raison de trois injections séparées.

Mais le vaccin de ZINSSER et CASTANEDA n'a pas, de l'avis même de ses auteurs, d'action préventive sur le typhus historique et ne peut donc être employé chez l'homme contre ce virus. Vis-à-vis du typhus de MEXICO, ses effets sont restés imprécis, en ce sens que l'immunité conférée par ce vaccin semble faible et insuffisante.

Critique de ces vaccins.

Les résultats des expériences de ZINSSER et CASTANEDA semblent indiquer que l'immunité acquise par les vaccins tués est une immunité spécifique.

NICOLLE attribue à cette spécificité des échecs subis en Tunisie avec le vaccin de Weigl. Il semble donc que l'action préventive de ces vaccins soit assez faible. NICOLLE dit : « Le pouvoir protecteur du vaccin de Weigl est certain; l'immunité conférée ne paraît pas de longue durée; elle n'est peut-être pas constante ».

Vaccins vivants.

Cela conduit aux méthodes de vaccination par vaccins vivants. L'action efficace et étendue de ceux-ci est démontrée par la nature même : une atteinte de typhus confère une immunité qui paraît définitive non seulement contre le virus même de cette sorte de typhus mais aussi vis-à-vis d'autres virus typhiques. C'est ainsi qu'il y a immunité réciproque entre le typhus épidémique et le typhus murin. « Là où un virus est entré — dit BLANC — la porte est fermée à un autre virus ».

Premiers essais de NICOLLE.

Déjà, avec ses sérums, NICOLLE avait à doses progressivement croissantes, inoculé du virus vivant. Mais cette méthode avait l'inconvénient de ne pas donner comme virus un produit dont l'activité fut stable, dosable. Aussi en collaboration avec Hélène SPARROW, il substitua au sérum sanguin le virus tiré de la substance cérébrale de cobayes infectés. Mais les premiers essais de vaccination préventive de l'homme à petites doses échouèrent. Les tentatives sont poursuivies avec quelques modifications dans la technique du procédé : on injecte de très petites doses de virus en série de 6, puis de 4 inoculations quotidiennes, chaque série étant séparée de la précédente par un intervalle de 4 semaines. Il faut en effet laisser passer la limite à laquelle un typhus retardé pourrait se déclarer et permettre ainsi à l'immunité de se réaliser.

NICOLLE cette fois conclut : « Sous réserve de ces précautions, la vaccination préventive de l'homme contre le typhus par inoculation de virus nous paraît devoir entrer dès à présent en pratique. Le temps un peu long qu'elle demande ne doit pas être un obstacle à son application. »

Ce n'était cependant encore là qu'une vue théorique.

NICOLLE a reconnu lui-même plus tard (Revue d'imm. Ip. 19 1935) que les premiers essais favorables ne furent pas confirmés; sur 10 enfants de 4 à 10 ans vaccinés, 6, dix jours plus tard firent du typhus et cependant les enfants sont moins sensibles à l'infection que l'homme adulte.

La méthode présentait donc des dangers; d'autre part, la longueur d'applications ne permet pas son usage sur une grande échelle; c'est donc au point de vue préventif, un gros inconvénient. D'autres expériences ont montré qu'il y avait aussi danger d'infection inapparente et par conséquent, risque de créer des porteurs de germes, capables d'infecter les poux et de créer des foyers de typhus.

Le problème restait toujours à résoudre : trouver un vaccin vivant conférant une forte immunité et une méthode permettant de l'appliquer pratiquement et largement sans danger ni pour l'individu vacciné, ni pour la collectivité en créant des porteurs de germes susceptibles de répandre à leur tour l'infection.

VACCIN DE G. BLANC.

Georges BLANC, Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc, paraît avoir fait dans cette voie un pas considérable. Partant de l'immunité réciproque entre le typhus exanthématique et le typhus murin, il s'adresse à celui-ci pour obtenir un virus vivant beaucoup moins dangereux pour l'homme que le virus exanthématique. Le typhus murin a, en effet, un pouvoir pathogène faible pour l'homme et sa transmission du rat à l'homme semble s'opérer très difficilement; il n'est pas fréquent chez l'homme même là où les rats typhiques abondent.

Le typhus murin est inoculé à des cobayes. Sur un cobaye au 3^e jour de la maladie, on prélève les vaginales, la rate et les capsules surrénales. On broie le tout finement; on ajoute du sérum physiologique jusqu'à obtenir 2.000 cc.; c'est la solution mère à 1 pour 2.000 qu'on répartit par quantité de 95 cc.

La vaccination doit se faire à un moment très rapproché de la préparation, pour éviter le vieillissement. Tirant partie de ses recherches antérieures sur la dengue, BLANC, comme il l'avait fait pour atténuer le virus de cette affection, additionne de bile son vaccin contre le typhus. Le contact avec la bile devant être très court, le mélange de cette substance au vaccin se fait au moment même de la vaccination par addition de 5 cc. de bile au 95 cc. précités, le tout restant en contact un quart d'heure avant l'inoculation. L'injection se fait dans le deltoïde gauche, en plein muscle à raison de 1 cc., les sujets à vac-

ciner se présentant immédiatement l'un après l'autre à la piqure. Dans la pratique, on peut vacciner un millier d'individus avec le vaccin fourni par un seul cobaye.

Cette méthode simple et rapide pratiquée sur des milliers d'individus a donné jusqu'à présent des résultats très satisfaisants. Des contre-épreuves (Inoculation à des sujets volontaires vaccinés, de fortes doses de virus exanthématique) ont laissé indemnes les sujets alors que l'animal témoin — le singe — meurt 17 jours après l'inoculation. Des essais d'infecter des poux sur des vaccinés n'ont pas donné de résultats positifs; les poux sont restés indemnes. Le danger de créer des porteurs de germes paraît donc écarté.

La description détaillée d'une vaccination systématique, conduite en avril 1936 par la méthode de G. BLANC, donnera d'intéressants éclaircissements sur ses résultats; elle est tirée du Maroc Médical : avril 1936).

« Depuis le début de l'hiver, des foyers ruraux de
« typhus s'étaient manifestés dans la région du Kharb.
« Le 16 février 4 cas furent constatés dans la popu-
« lation du petit centre urbain de Petitjean qui
« comprend environ 6.000 habitants presque tous in-
« digènes :

Successivement eurent lieu :

2 cas du 17 au 24 février.

1 cas et un décès du 24 au 1^{er} mars.

3 cas et 1 décès du 2 au 9.

4 cas et 1 décès du 10 au 16.

8 cas et 3 décès du 17 au 23.

« Ce foyer épidémique, constitué par des cas pi-
« quetés dans l'agglomération indigène, était parti-
« culièrement inquiétant car la population était com-
« posée en grande partie par des employés du che-
« min de fer et des ouvriers agricoles, en service dans
« les fermes environnantes, qui étaient susceptibles
« les uns et les autres d'étendre largement la con-
« tagion.

« Nous décidâmes de pratiquer la vaccination par
« le procédé de G. BLANC. Le 27 mars, le Docteur
« BLANC avec une équipe de 8 médecins, procédait
« suivant sa méthode habituelle (vaccin bilié) à la
« vaccination des indigènes de l'agglomération et de
« la banlieue immédiate. 8.122 vaccinations étaient
« ainsi pratiquées, dont 12 chez des Européens par-
« ticulièrement exposés : deux administrateurs et
« 10 Chefs de chantiers. Pendant la période qui a
« suivi la vaccination, 2 médecins sont restés à Petit-
« jean pour surveiller l'état sanitaire de la popula-
« tion et examiner soigneusement tous les malades
« qui pouvaient se présenter.

« 1° Chez les 12 Européens vaccinés, aucune réac-
« tion vaccinale ne se produisit, aucun cas de tyhus
« ne se manifesta ultérieurement.

« 2°) Chez quelques Marocains qui avaient échappé
« à la vaccination, 3 cas de typhus.

« 3°) Chez les individus vaccinés, 24 présentèrent
« des affections fébriles de gravité variable entre
« le 28 mars et le 23 avril.

« Ce total de 24 malades était composé :

« De malades vaccinés alors qu'ils étaient déjà en
« incubation de typhus exanthématique; d'individus
« présentant des réactions vaccinales; de malades in-
« suffisamment immunisés par la vaccination et
« ayant contracté le typhus.

« A partir du 23 avril, soit 27 jours après la vac-
« cination aucun cas nouveau ne fut observé à PETIT-
« JEAN, qui depuis cette époque est demeuré abso-
« lument indemne de typhus, alors que l'épidémie
« continua à évoluer en dehors de la zone vaccinée
« jusqu'à la fin du mois de juin.

« En conclusion :

« Après vaccination massive de la population et
« sans qu'aucune autre mesure prophylactique ait
« été appliquée, l'épidémie s'est brusquement ar-
« rêtée; et cet arrêt a lieu dans les limites exacte-
« ment nécessaires à l'établissement de l'immunité.
« Chez les vaccinés, en dehors de quelques cas de
« typhus qui se sont manifestés dans les trois pre-
« mières semaines, soit chez des individus déjà con-
« taminés au moment de la vaccination, soit chez
« des sujets qui n'avaient acquis qu'une immunité
« tardive ou incomplète, les réactions vaccinales ont
« été très peu importantes. Elles furent nulles chez
« les Européens et, dans le milieu indigène, mis à
« part un cas malheureux dû au mauvais état anté-
« rieur du malade, elles ont été à la fois très peu nom-
« breuses et très bénignes.

« Ainsi, les résultats obtenus en milieu épidémique
« et sur une importante population ont pleinement

« confirmé ceux qui avaient été antérieurement ac-
« quis et nous avons retiré de la vaccination des
« 8.000 habitants de Petitjean le bénéfice que nous
« attendions.

VACCIN DE LAIGRET.

NICOLLE et LAIGRET (1935) ont préparé un vaccin de virus murin vivant en partant des cerveaux de cobayes et de rats infectés, desséchés, puis enrobés dans du jaune d'œuf préalablement desséché et de l'huile d'olive. Ces excipients retardent la diffusion dans l'organisme; ils réalisent donc en quelque sorte une vaccination à petites doses et permettent d'inoculer une dose plus forte de vaccin.

Ce procédé serait un gros progrès, puisque la conservation du virus à sec permettrait de l'envoyer à distance tout prêt à être transformé en vaccin. Il paraît intéressant d'insister sur la préparation de ce vaccin, ses avantages et de montrer la technique et les résultats obtenus par un exemple de son application en grand : (Algérie Médicale, juillet 1937 : le vaccin de l'Institut Pasteur de Tunis pour l'immunisation contre le typhus exanthématique) :

« L'Institut Pasteur de Tunis poursuit l'étude de la
« vaccination contre le typhus à l'aide d'une méthode
« qui consiste à inoculer un virus typhique murin
« *vivant* après l'avoir incorporé dans un double exci-
« pient qui retarde sa dissémination. Le virus est
« celui qu'Hélène SPARROW a isolé des rats du port
« de Tunis; c'est une souche authentique de typhus

« murin qui cause la fièvre du rat et assez réguliè-
« rement la vaginalite du cobaye. Elle est peu patho-
« gène pour les singes et pour l'homme. L'infection
« qu'elle détermine confère l'immunité contre les
« autres souches typhiques murines et contre le thy-
« phus historique à poux. Pour rendre ce virus com-
« plètement inoffensif, Charles NICOLLE eut l'idée de
« l'inclure dans un enrobage. Les procédés employés
« furent au nombre de trois : enrobage dans le jaune
« d'œuf, enrobage dans l'huile, enrobage double. Ce
« dernier a été retenu comme le plus pratique et le
« plus efficace. L'Institut a procédé à des milliers
« de vaccinations en juillet 1937.

« C'est un vaccin mixte dans lequel sont associés
« le virus vivant du typhus murin et des bacilles
« morts : Eberth, para A et para B. On sacrifie au
« deuxième jour de la fièvre les rats des passages
« d'entretien du virus murin. On dépose au frigori-
« fique les cerveaux prélevés aseptiquement. On ne
« commence la préparation du vaccin que lorsque l'on
« a contrôlé chez les rats l'absence de toute maladie
« étrangère au typhus. Ce contrôle s'effectue par l'au-
« topsie, la culture du sang et de la matière cérébrale
« prélevée.

« La première opération, la plus délicate, est la des-
« sication qui doit être rapidement conduite sans acide
« sulfurique ni anhydride phosphorique qui tuent le
« virus. Les cerveaux sont desséchés par broyage avec
« du phosphate de soude anhydre et portés dans un
« dessiccateur à vide garni de chlorure de calcium

« fondu. Le résultat de la dessiccation est une poudre
« qui a conservé la virulence des cerveaux frais.

« La poudre est enrobée dans le jaune d'œuf et l'on
« ajoute une certaine quantité de corps microbiens
« constitués par des bacilles d'Eberth, des bacilles pa-
« ratyphoïdiques A et paratyphoïdiques B, préalable-
« ment tués par la chaleur. Le tout est desséché une
« dernière fois, broyé et comprimé en tablettes dont
« chacune représente 20 doses.

« Au moment de l'emploi, une tablette de vaccin sec
« est broyée dans 20 cc. d'huile d'olive neutre et sté-
« rile. La technique de ce broyage est aussi simple
« que celle du vaccin anti-variolique desséché qu'on
« triture extemporanément dans la glycérine. Elle
« peut être exécutée par tout praticien ou même sim-
« plement par un infirmier, sous la surveillance du
« médecin vaccinateur. La suspension huileuse est
« inoculée dans la région de l'omoplate du sujet; un
« centimètre cube par sujet.

« L'institut Pasteur de Tunis a été conduit à l'ad-
« dition de bacilles morts — Eberth, para A et pa-
« ra B — pour les raisons suivantes :

« La fréquence de la fièvre typhoïde dans les popu-
« lations tunisiennes; sa coexistence non rare avec le
« typhus dans les foyers épidémiques. De plus, la com-
« binaison de plusieurs antigènes renforce l'action de
« chacun d'eux. Enfin, chez les animaux de labora-
« toire, l'infection par les bacilles paratyphoïdiques
« confère souvent un degré marqué de résistance
« contre le typhus. L'adjonction de corps microbiens

« T. A. B. renforce donc les effets immunisants du
« vaccin anti-exanthématique.

« Une dose de vaccin représente 1/200^e de cerveau
« de rat infecté de virus typhique murin, et trois mil-
« liards de bacilles typho-para-typhoïdiques, mélangés
« en quantités égales.

« Cette méthode offre les avantages pratiques sui-
« vants :

« 1^o) le vaccin préparable à l'avance, peut être
« *stocké*. Il conserve facilement sa virulence au fri-
« gorifique à 10° pendant plusieurs semaines;

« 2^o) la vaccination peut s'appliquer n'importe où,
« sur le terrain, à l'aide d'un matériel réduit, et sans
« que la présence d'un bactériologiste soit nécessaire.
« Son exécution est très simple, et tout Médecin est en
« mesure de la pratiquer lui-même sans être exposé à
« une faute technique susceptible d'avoir des consé-
« quences dangereuses. Dans les conditions où elle
« s'opère, la vaccination du typhus nécessite un pro-
« cédé simple, à la portée de tous les Médecins.

« Tout ce qu'on peut dire de cette vaccination contre
« le typhus, c'est qu'elle n'est pas dangereuse. Envi-
« ron 3/100 des vaccinés ont une réaction fébrile dont
« l'incubation varie de 8 à 15 jours. Elle dure de 4 à
« 7 jours. C'est un typhus très léger, très bénin, sans
« exanthème et sans symptômes nerveux. La réaction
« de WEIL-FÉLIX devient positive après cette fièvre.
« Elle ne le devient jamais chez les vaccinés non fé-
« briles.

« Jusqu'à présent on a toujours vu les épidémies de
« foyer cesser après l'application du vaccin. Dans les

« groupements où le typhus avait coutume de repa-
« raître chaque hiver, il n'est pas reparu au cours de
« l'hiver et même, pour les plus anciens foyers vac-
« cinés, au cours des deux hivers qui ont suivi la vac-
« cination.

« En résumé :

« 1°) Le vaccin enrobé dans le jaune d'œuf et
« l'huile réunit les garanties les plus parfaites de pu-
« reté et de facilité d'emploi. Il pourra être mis par-
« tout entre les mains des Médecins, sans l'interven-
« tion sur le terrain, d'un bactériologiste spécialisé.

« 2°) Les seize mille vaccinations faites à l'heure
« actuelle prouvent que la méthode est sans danger.

« 3°) Elle offre l'avantage de permettre en une
« seule fois la vaccination contre le typhus et la
« fièvre typhoïde, causes de mortalité les plus fré-
« quemment rencontrées en Afrique du Nord. Les
« services de la Santé Publique en Tunisie ont adopté
« cette méthode et sans doute peut-on espérer voir
« disparaître une grande partie des foyers épidé-
« miques où le typhus continue de s'entretenir et de
« faire chaque année de nouvelles victimes ».

LAIGRET, DURAND et BELFORT ont publié des résul-
tats très intéressants obtenus par cette méthode. (Al-
gérie Médicale, Avril 1937) :

« Au cours de la campagne préliminaire de 1934-
« 1935, on a vacciné dans les foyers Tunisiens d'Hin
« Kerma (contrôle civil de Téboursouk), d'Hamira
« (Zaghouan), du Ksour (Ebba-Ksour), et de Prot-

« ville (banlieue de Tunis) 135 personnes qui avaient
« été en contact avec des typhiques et se trouvaient
« isolés dans des camps de surveillance. Chacune
« d'elles a reçu deux inoculations, la première de
« vaccin de cobaye, la seconde de vaccin de rat.

« La campagne de 1935-1936, a comporté 5660 vac-
« cinations nouvelles en Tunisie et 821 en Algérie.
« Pour la moitié environ, ces vaccinations ont été
« pratiquées, comme celles de l'année précédente,
« dans des foyers épidémiques en activité, sur des
« personnes ayant été en contact avec des malades :
« foyers de Sidi-Naceur (Medjez-el-Bab), du Khan-
« guet (Béjà) de l'oasis de Mareth (Gabès) etc...
« L'autre moitié a concerné les vaccinations prati-
« quées à des périodes non épidémiques dans des
« groupements où la maladie récidive régulièrement
« chaque année à la saison froide : foyers réci-
« vants de Ghardimaou, Téboursouk, Souk el Arba,
« Souk el Khémis, Maktas en Tunisie, de la Meskiana
« en Algérie. Les vaccinés de cette deuxième caté-
« gorie n'ont pas été isolés; ils ont été surveillés à
« domicile. Pour faciliter la surveillance et per-
« mettre de suivre à longue échéance les effets de
« la vaccination, les vaccinés ont été munis de cartes
« individuelles et inscrits sur des registres que leurs
« Médecins conservent.

« Les statistiques totalisent à la date du 31 janvier
« 1937 :

« campagne 1934-1935	135 vaccinés
« campagne 1935-1936	6.346 vaccinés
« janvier 1937	4.016 vaccinés

10.497

« Sur ce total de 10.497 vaccinés, non seulement
« nous n'avons eu aucun accident grave à déplorer,
« mais c'est à peine si l'on peut parler d'accidents
« consécutifs à la vaccination, tellement les réac-
« tions ont été rares et bénignes. Nous en avons ob-
« servé 11 qui ont consisté en fièvres d'une durée de
« 6 à 8 jours, sans tymphos, sans aucuns signes ner-
« veux, sans atteinte marquée de l'état général et
« sans éruption. La bénignité de ces réactions est
« telle que les sujets vaccinés continuent à vaquer
« à leurs occupations et nous n'en aurions pas eu
« connaissance si nous avions eu soin de faire
« prendre la température des personnes inoculées.
« Depuis que nous avons jugé possible de ne plus
« tenir cette précaution pour indispensable, il est
« certain que des réactions vaccinales nous ont
« échappé : les vaccinés ne les ont pas déclarées. Les
« réactions fébriles apparaissent de 7 à 18 jours
« après la vaccination, par conséquent après une in-
« cubation un peu plus longue, en moyenne, que
« l'est celle du typhus murin, inoculé sans enro-
« bage. La réaction de WEIL-FÉLIX reste toujours né-
« gative chez les vaccinés non fébriles. Elle devient
« positive en cas de fièvre vaccinale. Elle atteint

« alors les taux de 1/400 à 1/600, jamais un taux
« plus élevé.

« L'immunité conférée par la vaccination ne peut
« pas encore être jugée d'une manière sûre. Elle a
« été éprouvée chez les singes. Chez l'homme, nous
« avons à retenir des constatations intéressantes :

« Dans les foyers récidivants où la vaccination a
« été appliquée, le typhus n'est plus reparu, sauf
« chez les rares individus qui avaient échappé à
« l'inoculation. Ces observations ont été particuliè-
« rement nettes pour les foyers de Dekhaïlia, de
« Protville et d'Hamira.

« Au village de Sidi-Naceur, la vaccination a été
« pratiquée en pleine épidémie, dans des conditions
« qui ont été publiées et que nous rappellerons briè-
« vement :

1^{re} semaine : 32 cas chez les 539 habitants non vaccinés
vaccination de 155 personnes le 18 déc.

2^e semaine : 5 cas nouveaux chez les 352 non vaccinés
0 chez les 155 vaccinés.

3^e semaine : 15 nouveaux cas chez les 347 non vaccinés
0 chez les 155 vaccinés,
vaccination de 179 personnes le 30 déc.

4^e semaine : 14 nouveaux cas chez les 153 non vaccinés
0 chez les 334 vaccinés,
vaccination des 139 non vaccinés restés
sains le 8 janvier 1936.

5^e semaine : 6 nouveaux cas dans le dernier groupe
de vaccinés à moins de 6 jours de la
vaccination, ce qui prouve qu'ils étaient
déjà en état d'incubation.

« A partir de la sixième semaine, aucun cas. La
« vaccination de Sidi-Naceur remonte à plus d'un
« an. L'état sanitaire du village se maintient excel-
« lent.

« Les remarques faites au cours de cette épidémie
« de foyers sont très démonstratives, d'abord en
« raison de la différence du nombre des cas chez les
« vaccinés et chez les non vaccinés, et aussi en
« raison de l'arrêt de la maladie coïncidant avec la
« vaccination complète de la population. C'est la
« première fois qu'en Tunisie on ait vu cesser si ra-
« pidement le typhus dans un foyer fortement con-
« taminé.

« En résumé :

« les 10.000 vaccinations faites avec notre mé-
« thode ont donné jusqu'à présent des résultats qui
« paraissent très bons. Il est peut-être trop tôt pour
« en affirmer l'efficacité, mais pratiquement tout le
« démontre. Le procédé n'est pas dangereux. Il ne
« cause pas de réactions fébriles, ou du moins un
« très petit nombre, toutes extrêmement bénignes.
« Il est parfaitement toléré, bien qu'il comporte
« l'emploi d'un virus vivant. On peut donc dire de
« l'enrôbage qu'il a donné, pour le vaccin du ty-
« phus, comme pour celui de la fièvre jaune, exac-
« tement tout ce qu'on attendait de lui et que d'une
« manière générale, si l'on s'appuie encore sur un
« grand nombre d'autres recherches, il constitue la
« méthode actuellement la plus pratique et la plus
« sûre, pour la vaccination de l'homme par les virus
« vivants ».

VACCIN ROUMAIN.

Pour en terminer avec cette description des virus vivants, il nous reste à signaler la tentative des Docteurs Roumains, COMBIESCO, BALTEANU et CONSTANTINESCO, qui ont essayé de faire un vaccin en partant du virus du typhus historique enrôlé dans de la lanoline, puis dans l'huile d'olive. La méthode ne paraît pas avoir donné des résultats; les cobayes et les hommes inoculés avec ce produit n'ont pas réagi; il semble que l'huile détruise le plus souvent le virus typhique. Quand le virus n'était pas détruit, il a donné au sujet un typhus exanthématique non atténué. Le procédé ne paraît donc présenter que des dangers.

Critique de ces vaccins.

Le vaccin de G. BLANC, malgré les résultats obtenus, offre un point d'interrogation que NICOLLE a marqué : le virus murin est-il suffisamment fixé, muté ? Ne peut-il au cours de ses passages sur les animaux, acquérir une virulence plus grande et, le cas échéant, se transformer même en virus historique ? Cette incertitude que seule une longue expérience pourra faire cesser, jointe à des accidents dont quelques-uns mortels, survenus au Chili lors de la vaccination de 550 personnes, laisse quelques doutes sur l'entière innocuité du vaccin murin bilié de G. BLANC.

Quant au vaccin de LAIGRET, sa constitution huileuse le rend plus difficile à employer qu'un vaccin

aqueux. Il est établi, d'autre part, que le virus typhique supporte mal la dessiccation et ne se conserve pas très longtemps, même dans le vide à la température extérieure; le stockage doit être fait au frigorifique à -10° . On ne peut donc être sûr, au bout de très peu de temps après qu'il a quitté la chambre froide, que le virus est toujours vivant et que l'enrobage huilé ne le neutralisera pas entièrement.

En résumé :

Retracé à grands traits, l'historique de la lutte préventive contre le typhus, peut se décrire ainsi qu'il suit :

Avant 1909, l'infection ne relève que d'une médication symptomatique accompagnant l'isolement du malade.

La découverte de l'agent de transmission du typhus, le pou, en 1909, par NICOLLE, marque une étape importante. L'épouillage apparaît comme une excellente prophylaxie contre cette affection; mais longtemps elle reste la seule. Si des recherches s'opèrent de tous côtés pour étudier l'emploi des sérums et des vaccins, la difficulté de cultiver les *Rickettsias* sur les milieux de culture ordinaires rend très difficile la solution du problème.

La sérothérapie préventive est l'objet de nombreux essais de 1909 à 1920. En 1920, l'étude des vaccins directs et la pratique de la vaccination s'accroissent avec les procédés de WEIGL, ZINSSER et CASTANEDA pour les virus tués, NICOLLE et BLANC pour les virus vivants.

Les virus vivants paraissent devoir être la solution de l'avenir. Des dizaines de milliers de vaccinations, surtout dans l'Afrique Méditerranéenne Française et au Maroc, sont le témoignage de leur efficacité.

Mais toutes ces méthodes sont encore trop récentes pour qu'on soit assuré de leur valeur définitive. Elles n'en constituent pas moins un progrès considérable qui autorise tous les espoirs. C'est que le typhus est une maladie redoutable par la rapidité de sa propagation et sa mortalité élevée. Les craintes qu'elle cause sont si grandes qu'on s'efforce de se prémunir longtemps à l'avance contre le danger.

C'est ainsi, qu'au cours de la guerre civile espagnole, une alarme relative à la présence du typhus parmi les combattants de Madrid, a amené le gouvernement espagnol à demander à la Société des Nations un avis technique sur les mesures à prendre contre cette maladie. Une mission fut envoyée en Espagne et le compte-rendu de ses travaux est le plus magnifique exposé qui ait encore paru sur cette question si complexe et sous certains rapports si controversée du typhus exanthématique.

Au retour de la mission, le Comité d'Hygiène a réuni à Genève les 8, 9 et 10 février 1937, les inventeurs des méthodes existantes de vaccination antityphiques : WEIGL, ZINSSER, BLANC, LAIGRET avec des experts ayant suivi de façon attentive dans leur propre pays l'application de ces méthodes. Voici les résultats des travaux de cette commission (Bulletin

de l'organisation d'hygiène de la Société des Nations, Vol. VI, Extrait N° 6) :

« La première réunion des experts fut consacrée
« à un échange de vues préliminaire relatif à l'im-
« munité dans le typhus, à sa nature et aux moyens
« de la provoquer, en prenant en considération les
« connaissances les plus récemment acquises con-
« cernant l'épidémiologie du typhus, ainsi que les
« expériences récentes ayant trait à la protection
« fournie à l'animal par l'inoculation de divers
« types et souches homologues et hétérologues de
« virus typhique.

« Les experts conclurent que les virus vaccins vi-
« vants conféraient une protection précoce, que ce
« soit par prémunition seulement (immunité par pré-
« sence du germe dans l'organisme) ou par prému-
« nition suivie d'immunité. Ils estimèrent également
« que les virus vaccins vivants, lorsqu'ils provoquent
« l'infection, déterminent une protection plus forte
« et par cela même de plus large extension, c'est-à-
« dire s'appliquant à un plus grand nombre de
« souches ou d'espèces que celles que peuvent
« donner ces mêmes virus tués.

« La polyvalence de l'immunité conférée par les
« virus vivants rend possible la sélection d'une
« souche relativement peu virulente pour vacciner
« contre une autre plus virulente (par exemple : de
« la souche de typhus murin à puces pour protéger
« contre le typhus à poux classique).

« La rapidité de la protection que confère l'ino-

« culation d'une dose unique de virus vivant est im-
« portante pour enrayer promptement les épidémies
« déclarées.

« Le fait que le virus étant vivant se développe
« dans l'organisme des sujets vaccinés, permet de
« réduire considérablement la quantité de germes
« inoculés et d'utiliser un seul animal de labora-
« toire pour fournir le matériel nécessaire à des
« centaines et même à des milliers de vaccinations.

« Les réunions des jours suivants furent en
« grande partie consacrées à des discussions rela-
« tives à l'innocuité et à l'efficacité prophylac-
« tique des vaccins tués et des virus vaccins vivants
« respectivement.

« Tour à tour l'auteur de chaque méthode, et en-
« suite les experts en ayant fait ou suivi l'applica-
« tion pratique, donnèrent une brève description
« de la préparation du vaccin et des résultats ob-
« tenus en pratique chez l'homme. Ils répondirent
« à une série de questions précises traitant des
« points suivants : rapidité avec laquelle l'immunité
« est produite, durée de cette immunité, risques que
« comporte la vaccination pour l'individu vacciné
« et pour la collectivité, ceci en période d'épidémie,
« et en l'absence de toute épidémie (danger de créa-
« tion de réservoirs de virus), possibilité de conser-
« vation du vaccin. Une dernière question avait trait
« à la possibilité d'appliquer le vaccin en Espagne
« à l'heure actuelle où le typhus n'est que menaçant
« et dans le cas où il éclaterait sous forme épidé-
« mique.

« Cette distinction a été soulignée par presque
« tous les participants à la consultation et prise en
« considération dans les résolutions finalement
« adoptées.

« L'opinion générale a été que le typhus épidé-
« mique constitue un tel danger pour la vie des su-
« jets atteints et pour la santé de la collectivité, sur-
« tout en temps de guerre avec ses conséquences
« d'infestation pédiculaires, d'entassement, d'ali-
« mentation défectueuse, etc... qu'on ne devrait pas
« s'arrêter aux risques théoriques ou réels de la vac-
« cination par virus vivants en cas d'épidémie.

« D'autre part, dans un pays indemne mais que
« le typhus menace les vaccins à virus tués sont plus
« indiquées malgré leur coût plus élevé et leur effi-
« cacité probablement plus réduite parce qu'aucune
« réaction n'est susceptible de suivre leur emploi et
« que cet emploi n'implique pas l'introduction d'un
« virus vivant dans un pays indemne, avec les ris-
« ques qu'elle comporte.

« Les experts recommandèrent donc formellement
« que, dans les pays menacés par le typhus, mais
« encore indemnes, on vaccine le personnel médical,
« sanitaire et auxiliaire avec un vaccin tué; ils in-
« diquèrent en revanche qu'on pouvait, si le typhus
« éclatait, pratiquer la vaccination en masse de la
« population des régions infectées avec des virus-
« vaccins vivants.

« Le fait que les vaccins tués sont plus coûteux,
« plus difficiles à préparer et par suite applicables

« seulement aux éléments les plus exposés de la population, alors que les virus vaccins vivants peuvent être préparés rapidement, à bon marché et en quantités illimitées, a eu moins de poids dans la décision indiquée ci-dessus que la considération des risques inhérents aux deux types de méthodes. Bien que l'accord fut unanime pour la prudente recommandation concrète indiquée ci-dessus, il n'y avait point d'unanimité parmi les experts au sujet de la réalité des risques afférents à la vaccination par virus vivants.

« Le premier de ceux-ci, et celui qui a été expérimenté le plus largement, le vaccin bilié murin de BLANC, a été l'objet de discussions prolongées à cet égard. Bien que les résultats enregistrés par l'emploi de ce vaccin au Maroc où il a été appliqué à 35.000 personnes aient été très satisfaisants, puisqu'on n'a pas observé de réactions chez les vaccinés, ni de cas secondaires dans leur entourage, et que le typhus endémique a disparu dans les zones où la population a été vaccinée, l'opinion est restée partagée quant à son innocuité en raison d'accidents, dont quelques-uns mortels, qui se produisirent lors de la vaccination de 550 personnes au Chili. On ne possède aucune explication satisfaisante des accidents observés au Chili, et la situation est semblable à celle qu'avaient créée les accidents de Lubeck avant que l'enquête scientifique approfondie des experts du Reichsgesundheitsamt eût prouvé que le B. C. G. n'en était pas

« responsable. Le fait que le mécanisme par lequel
« la bile empêche de manifester sa virulence est en-
« core obscur, paraît expliquer quelques-unes des
« craintes exprimées relatives à un retour possible à
« la virulence du virus bilié.

« Quant au vaccin de LAIGRET, on n'a pas enregistré
« d'accidents à la suite de son emploi, mais cet em-
« ploi comporte cependant des risques théoriques
« inhérents à celui de tous les virus vivants. On
« pourrait craindre a priori que chez des individus
« particulièrement sensibles, et ayant une résistance
« physique abaissée par l'épuisement ou la famine,
« le virus se puisse développer de telle façon qu'il
« provoque des symptômes de typhus et infecte les
« poux portés par ces individus.

« Il faut cependant insister sur l'échec auquel ont
« abouti tous les essais faits jusqu'à présent pour
« récupérer par le pou le virus chez les individus
« vaccinés avec les vaccins Blanc et Laigret. Les
« experts n'ont pas estimé que la vaccination per-
« mette de se dispenser de l'emploi des méthodes
« classiques d'épouillage qui ont donné d'abondantes
« preuves de leur efficacité en Europe Orientale pen-
« dant et après la guerre mondiale. Ils ont même
« estimé que l'épouillage était d'une importance pri-
« mordiale et devait être organisé et même mis en
« pratique périodiquement chez les troupes et les
« civils, avant même que n'éclate le typhus. Ils ont
« estimé en outre, que la bonne formation technique

« du personnel chargé de l'épouillage était essentielle au succès de cette mesure.

« C'est également d'avance que l'on doit organiser le dépistage précoce des cas de typhus éventuels et préparer leur isolement et leur hospitalisation.

« La valeur prophylactique du sérum de convalescents et du sérum d'animaux artificiellement immunisés contre le typhus a fait l'objet d'une discussion approfondie. Les experts ont été d'accord pour reconnaître que le sérum de convalescents possède un pouvoir protecteur net, mais aussi que la protection conférée par lui est de courte durée — deux ou trois semaines — fait qui, joint aux difficultés techniques de se procurer de grandes quantités de sérum humain, restreint considérablement ses possibilités d'application. L'opinion fut moins unanime en ce qui concerne les bénéfices que les malades pourraient tirer de l'emploi du sérum des convalescents. Prenant en considération les difficultés indiquées ci-dessus, les experts ont donc suggéré que le sérum soit employé pour la prévention plutôt que pour le traitement des malades. Bien entendu, on ne peut se procurer de sérum de convalescents avant qu'éclate l'épidémie de typhus, mais il y a avantage à préparer d'avance le matériel destiné au prélèvement et à la garde du sérum.

« Le sérum d'animaux artificiellement immunisés a manifesté un pouvoir protecteur très réel contre le typhus murin du Mexique où ce sérum a même

« donné des résultats meilleurs qu'le sérum de con-
« valescents. Son efficacité n'a point été éprouvée
« vis-à-vis du typhus à poux européen. Une période
« de six mois est nécessaire pour préparer les che-
« vaux à la production de ce sérum; et bien que les
« professeurs ZINSSER et VARELA aient généreusement
« offert les quelques centaines de litres de réserve
« dont ils disposaient à Boston et à Mexico, il est évi-
« dent que de telles quantités seraient insuffisantes
« en cas de grande épidémie de typhus. Les experts
« ont envisagé la possibilité d'utiliser le sérum
« comme un complément du virus vaccin pour la
« vaccination. Ils n'ont pas fait, toutefois, de recom-
« mandation en faveur de cette méthode de séro-
« vaccination qui n'a pas jusqu'ici été mise à
« l'épreuve.

« Les experts n'ont pas jugé devoir recommander
« nommément tel ou tel type de vaccin, aucun
« d'entr'eux n'étant complètement sorti du stade ex-
« périmental. Ils ont estimé que la responsabilité du
« choix et de la préparation de ces vaccins incombait
« aux autorités sanitaires du pays dans lequel les
« vaccins doivent être employés. Ils ont toutefois dé-
« cidé d'annexer à leur rapport les références biblio-
« graphiques les plus importantes relatives à la pré-
« paration de ces vaccins et à leurs résultats, ainsi
« qu'un résumé des discussions les concernant.

« Les dernières séances ont été consacrées à dres-
« ser des plans de recherches concertées relatives à
« certains points encore obscurs de l'épidémiologie

« du typhus et tout spécialement à des essais paral-
« lèles et rigoureusement contrôlés des divers types
« de vaccin dans des zones où le typhus est endé-
« mique.

Les résolutions adoptées par les experts sont le document le plus récent sur la question du typhus épidémique; elles constituent le dernier état des conclusions pratiques du corps médical le plus qualifié pour les exprimer :

« Les experts consultés ont tout d'abord procédé à
« un échange de vues relatives à l'immunologie du
« typhus exanthématique qui constitue la base de
« toute prophylaxie spécifique de cette maladie.
« Leurs discussions ont abouti à l'adoption des con-
« clusions suivantes :

« 1°) les virus vaccins vivants confèrent une pro-
« tection précoce, que ce soit par prémunition seule-
« ment ou par prémunition suivie d'immunité;

« 2°) les virus vaccins vivants, lorsqu'ils provo-
« quent l'infection, déterminent une protection plus
« forte et par cela même de plus large extension
« — c'est-à-dire s'appliquant à un plus grand nom-
« bre de souches ou d'espèces — que celle que peu-
« vent donner ces mêmes virus tués.

« Les experts ont ensuite procédé à une discussion
« approfondie des diverses méthodes de vaccination
« et de séro-prophylaxie du typhus exposées par
« leurs auteurs, ainsi que des résultats des applica-
« tions pratiques qui en ont été faites.

« Ils ont estimé que ces méthodes spécifiques nou-

« velles de prévention du typhus complétaient les
« méthodes classiques sans les supprimer. Ils ont
« considéré qu'il fallait distinguer nettement dans
« les mesures de lutte à instaurer et dans les mé-
« thodes de vaccination à choisir, le cas de menace
« d'épidémie et celui d'épidémie déclarée.

« Dans cet esprit, ils ont formulé les recommanda-
« tions suivantes :

« I. *Mesures recommandées en cas de menace*
« *d'épidémie.*

« En cas de menace et sans attendre l'apparition
« des premiers cas, il y a lieu d'appliquer les me-
« sures suivantes :

« a) Organisation et mise en activité d'un service
« d'épouillage systématique et périodique, en milieu
« militaire et en milieu civil, y compris les réfugiés
« et la population flottante. Les procédés d'épouillage
« sont bien connus. Leur application dépendra des
« ressources locales en personnel et en matériel, et
« doit être étudiée sur place. Il est nécessaire que le
« personnel du service d'épouillage reçoive à l'avance
« une instruction et un entraînement spéciaux.

« b) Organisation d'un service vigilant de dépis-
« tage précoce des cas de typhus.

« c) Etablissement d'un plan d'isolement des ma-
« lades, y compris leur transport en voitures facile-
« ment désinsectisables et leur hospitalisation. Il faut
« prévoir pour les locaux hospitaliers des possibilités
« d'extension suivant les besoins.

« d) Etablissement de plans d'isolement de localités éventuellement infectées (cordon sanitaire, ravitaillement de la population ainsi isolée, etc...).

« e) Stockage de sérum d'animaux immunisés. Organisation pour la récolte éventuelle du sérum de convalescents avec stockage de tout le matériel nécessaire.

« f) Vaccination par un vaccin tué de tout le personnel médical, sanitaire et auxiliaire.

« II. *Mesures recommandées en cas d'épidémie.*

« En cas d'épidémie, il faut prévoir :

« Le renforcement des mesures d'épouillage et de dépistage.

« L'application de celles d'isolement des malades et des foyers.

« La récolte et l'emploi du sérum de convalescents.

« Outre ces mesures, il y a lieu de prévoir entre autres :

« a) L'emploi immédiat du sérum de convalescents ou du sérum stocké qui est vivement recommandé à titre préventif, en premier lieu pour le personnel sanitaire et administratif de l'entourage des malades, exception faite des sujets déjà immunisés par vaccin tué depuis plus d'un mois et moins de douze, et en second lieu pour les personnes ayant été en contact avec les malades.

« b) La vaccination en masse des populations militaire et civile des localités infectées.

« Les vaccins tués ne pouvant pas actuellement

« être produits en grandes quantités, il y a lieu de
« penser à l'emploi des virus vaccins vivants qui
« peuvent être préparés rapidement en quantités
« permettant de répondre à tous les besoins.

« Il appartient aux administrations sanitaires inté-
« ressées de décider de l'emploi de ces vaccins dont
« l'efficacité est prouvée, mais qui sont encore du do-
« maine expérimental.

« L'emploi de ces vaccins vivants exige une tech-
« nique de préparation et une surveillance rigou-
« reuse. »

Il est extrêmement intéressant de donner le plan
de recherches concertées sur le typhus exanthéma-
tique établi par les Professeurs ANIGSTEIN et CIUCA,
après discussion avec le Professeur ZINSSER :

« A. *Epidémiologie.*

« Recherche des réservoirs de virus entre deux
« recrudescences hivernales du typhus en région en-
« démique.

« a) En période interépidémique :

« 1. Essai de dépistage de cas humains sporadiques,
« y compris les cas frustes et inapparents, et étude
« épidémiologique de ces cas. Surveillance clinique
« régulière, dans un village à typhus, des cas de ma-
« ladies indéterminées ou atypiques; contrôle de la
« présence du virus par inoculation au cobaye; réac-
« tions de Weil-Félix.

« 2. Recherche de l'infection chez les rongeurs et

« leurs ectoparasites (inoculation au rat et au cobaye
« et réaction de Weil-Félix).

« *b)* En période épidémique :

« 1. Surveillance clinique et sérologique des sujets
« vivant dans l'entourage des malades.

« (On considérera séparément adultes et malades).

« 2. Recherche de l'infection chez les animaux do-
« mestiques (rongeurs compris) et leurs ectoparasites.

« (On fera des recherches comparatives à la même
« époque de l'année chez les animaux d'une région
« d'endémie typique et d'une autre non touchée par
« le typhus).

« *B. Thérapeutique.*

« Recherche de l'efficacité thérapeutique comparée
« vis-à-vis du typhus européen du sérum de conva-
« lescents et du sérum de cheval (immunisé contre le
« virus murin) de ZINSSER. Un groupe témoin de ma-
« lades ne recevra aucun sérum.

« *C. Vaccination.*

« 1° Essais d'immunisation selon la technique de
« BLANC : action de la bile sur les organes de co-
« bayes infectés avec le virus humain classique et
« avec le virus murin.

« 2° Essais d'immunisation avec le vaccin de LAI-
« GRET.

« 3° Essais d'immunisation avec le vaccin de
« ZINSSER (contre le typhus classique européen).

« *D. Séroprophylaxie*. Recherches comparées sur
« l'action protectrice du sérum d'animal immun
« (ZINSSER) dans les foyers familiaux où des cas de
« typhus se sont manifestés (après recherche de la pré-
« sence du virus et contrôle sérologique (réaction de
« WEIL-FÉLIX) préalables).

L'annexe 3 du Bulletin de l'organisation d'hygiène de la Société des Nations (Vol. VI, extrait n° 6) donne le plan d'une expérience de vaccination collective contre le typhus exanthématique en période interépidémique, en Algérie.

Programme établi par le professeur Ed. SERGENT en accord avec le D^r BLANC et le D^r LAIGRET, le 26 mars 1937.

« L'Institut Pasteur d'Algérie a proposé au Gouver-
« nement Général, qui a accepté, l'essai du vaccin an-
« tityphique de G. BLANC et du vaccin antityphique de
« J. LAIGRET dans deux champs de démonstration dif-
« férents.

« Ce plan ne comporte pas la vaccination en période
« d'épidémie. On commencera par un essai de vac-
« cination « à froid » en dehors de la période épidé-
« mique, dans un milieu indigène où la maladie re-
« paraît habituellement chaque année. La question
« posée sera celle-ci : cette vaccination, pratiquée en
« période normale, peut-elle empêcher l'application
« ultérieure de cas de Typhus ?

« L'Institut Pasteur a choisi, pour cette expérience,
« le massif montagneux qui borde, au sud, les hautes
« plaines de Sétif et de Khenchela, c'est-à-dire de

« l'ouest à l'est, les monts du Bouthaleb, du Beleza et
« de l'Aurès (Communes mixtes de Barika, du Be-
« lezma, d'Ain el Ksar, de l'Aurès et de Kenchela)
« dans la partie méridionale du département de Cons-
« tantine. On connaît, dans cette région, des foyers
« de typhus exanthématique, avec des poussées hiver-
« nales annuelles, plus ou moins étendues suivant
« les années. De là, la maladie est propagée dans
« toutes les directions à la faveur de divers grands
« marchés indigènes : Msila, Sétif, Ain-Mlila, Canro-
« bert, Khenchella, Sedrata, Batna, Barika, Biskra,
« Sidiqbba... La prédilection du typhus pour ce mas-
« sif s'explique par l'état social des populations qui
« y vivent — les plus misérables de l'Algérie — par
« la rigueur des hivers et la malpropreté consécutive
« (vêtements); son extension par les difficultés de la
« surveillance sanitaire.

« L'épidémie de l'hiver actuel en Algérie comporte
« 850 cas déclarés (chiffre certainement très inférieur
« à la réalité) dont 458 dans la région choisie pour
« l'expérience.

« Le plan de campagne sera le suivant :

« 1° Dès à présent, choisir, dans la commune
« mixte de Belezma et les communes mixtes voisines,
« plusieurs groupements indigènes où des cas de ty-
« phus ont été reconnus les années précédentes.

« 2°) A partir d'à présent jusqu'au mois d'octobre,
« préparer l'expérience :

« a) Rechercher l'extension de l'endémie typhique

« dans cette région, grâce à la réaction sérologique
« de WEIL-FÉLIX;

« b) Etablir les listes nominatives de la population;

« c) Déterminer les groupes A qui seront vaccinés
« avec la méthode LAIGRET, et les groupes C qui ne
« seront pas vaccinés et serviront de témoins.

« 3°) Dans la seconde quinzaine d'octobre 1937,
« vacciner (avec listes nominatives) toute la popu-
« lation des groupes A et des groupes B. Suivre de
« près les réactions causées par la vaccination.

« 4°) Surveiller étroitement les groupes vaccinés et
« les non vaccinés pendant l'hiver 1937-38 et le prin-
« temps 1938 pour y déceler les cas de typhus éven-
« tuels. Continuer cette surveillance clinique les an-
« nées suivantes.

« Les opérations vaccinales seront effectuées sur
« place par l'inventeur de chacune des méthodes
« (D^r G. BLANC pour l'une, D^r J. LAIGRET pour l'autre,
« qui ont accepté tous deux ce plan) aidé par le
« personnel de l'institut Pasteur d'Algérie, avec la
« collaboration du Médecin de la circonscription et
« d'une équipe sanitaire mobile. Les opérations se
« dérouleront en présence des autorités sanitaires
« avec le concours des administrateurs des communes
« mixtes, dont les agents, avec les chefs indigènes
« réuniront et guideront les sujets à vacciner.

« L'Etude épidémiologique préalable et le contrôle
« clinique des vaccinés et des non vaccinés après la
« vaccination seront effectués par l'Institut Pasteur

« d'Algérie dont un Médecin Collaborateur résidera
« sur le champ d'expérience qu'il inspectera sans ar-
« rêt.

« Il est envisagé d'organiser, le cas échéant, des
« expériences de vaccination antityphique sur le
« même plan, par la séro-inoculation de H. ZINSER.
« et par une nouvelle méthode qui fait actuellement
« l'objet de recherches du D^r G. BLANC.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de cette étude forcément sommaire — les ouvrages sur le typhus constitueraient à eux seuls une importante bibliothèque — nous pouvons essayer de faire en un rapide raccourci le point des certitudes et des incertitudes en cette matière.

1°) En ce qui concerne la maladie elle-même, une certitude quant à l'agent de transmission : le pou; une probabilité quant à l'agent pathogène : la rickettsia prowazecki ou le bacille proteus X 19 qu'on retrouve tous deux dans le sang des typhiques avec passage sans doute invisible de l'un à l'autre sans que l'on connaisse toutefois le rôle respectif de chacun d'eux dans l'étiologie de la maladie.

2°) En ce qui concerne les moyens préventifs, certitude que l'épouillage est la méthode la plus efficace et qu'elle doit toujours être employée; incertitude sur la portée profonde des procédés de vaccination : sérums, virus tués, virus vivants, se partagent les avis, car il reste des doutes, non pas sur l'efficacité préventive immédiate des procédés employés, mais sur les risques qu'ils apportent avec eux aux vaccinés comme à la collectivité, notamment en déterminant des infections inapparentes et des porteurs de germes qui

pourraient ultérieurement infecter leurs poux et donner un renouveau à l'épidémie.

En d'autres termes, l'efficacité des divers vaccins est prouvée, mais leur innocuité absolue est encore du domaine expérimental.

3°) On peut attendre des méthodes de travail préconisées par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations, la fin, dans un temps plus ou moins rapproché, des incertitudes qui règnent encore dans cette question. Les recherches systématiques qu'il préconise, les expériences contrôlées qu'il a suggérées, ne peuvent manquer de donner des résultats précieux qu'il convient d'espérer définitifs.

4°) On peut se demander si cette méthode de travail dont on peut attendre un si grand bien, ne devrait pas être généralisée et étendue à toutes celles des branches de la Science Médicale qui n'ont pas encore abouti à des conclusions assurées et où règne encore une trop large part d'inconnu dans l'étiologie et le traitement des affections. Mais au lieu d'études dispersées, de recherches poursuivies un peu au hasard et d'efforts perdus parce que mal conduits, ne serait-il pas préférable qu'un organisme centralisateur en prenne la direction, réunisse comme pour le typhus, les chercheurs et les experts, confronte leurs opinions, fasse aussi de temps à autre la mise au point de la question, traçant au sortir de ces réunions à chacun ou à chaque groupe une tâche nouvelle parfaitement délimitée. Sans doute, il existe des Instituts qui s'oc-

cupent d'une façon permanente de certaines affections, des Congrès périodiques qui procèdent à des échanges de vues entre spécialistes. Mais la tâche est si vaste qu'aucun effort, aucune méthode ne sont inutiles dans la lutte contre la maladie. Dans ce domaine un plan d'études, un plan d'action, se complétant et s'appuyant l'un l'autre — de la Médecine dirigée, en un mot — doivent aboutir, vite et bien à augmenter la somme de bien être des hommes.

Vu : Le Président de la Thèse,

L. TANON.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAITEANU (I.) et CONSTANTINESCO (N.). — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide du virus historique enrobé dans l'huile. *Bull. de l'Acad. de Médecine de Roumanie*. Séance 7-4-37, T. III, N° 3.
- BIRAUD (Y.). — La prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. Sté des Nations. *Bull. de l'Organisation d'hygiène*, V. 6, N° 2, Avril 1937, N° 216.
- BIRAUD et DEUTSCHMANS. — Typhus et autres affections exanthématiques. Rapport épidémiologique de la S. D. N. 1936, N° 183, pages 138-160.
- BELFORT. — La lutte contre le typhus exanthématique en Tunisie. *Hygiène et Médecine*, Janv. 1936.
- BLAIZOT (J.). — La vaccination contre le typhus exanthématique. Exposé de la méthode par virus vivant bilié. *Thèse de Paris*, 1935.
- BLANC (Georges). — La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. *Bruxelles Médical*, N° spécial consacré aux Journées Médicales de 1936.
- Le vaccin contre le typhus exanthématique V^{me} Congrès ann. de la Fédération des Sciences Médicales d'Algérie, Tunisie et Maroc, Alger, 22 et 24 mars 1937 in *Toulouse Médical*, N° 11, 1^{er} juin 1937.
- La vaccination contre le typhus exanthématique. *Maroc Médical*, N° 180, 17^e année, 15 juin 1937, page 203.
- La vaccination contre le typhus exanthématique. *Paris Médical*, N° 22 du 2 juin 1934, page 471.
- La vaccination contre le typhus exanthématique. *Annales de Médecine*, N° 3, T. 42, Octobre 1937.
- BLANC (Georges) et BALTHAZARD (M.). — La vaccination contre le typhus exanthématique. VII^e Congrès de la Fédération

- des Stés des Sciences Médicales de l'Afrique du Nord.*
Alger 22-23-24 mars 1937 in *Algérie Médicale*, Mai 1937.
- BLANC (Georges) et GAUD (M.). — La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. Premières applications de la méthode par vaccin vivant bilié. *Maroc Médical*, N° 155 du 15 mai 1935.
- La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. Premières applications de la méthode par vaccin vivant bilié. *Bull. de l'Académie de Médecine*, T. 113, N° 13. Séance du 2 avril 1935.
- NOURY (M.), BALTHAZARD, BRUNEAU (J.) et BARREAUD (J.). — Nouvelles expériences de vaccination humaine contre le typhus exanthématique par le vaccin vivant. Infection et immunité. *Bull. Acad. de Médecine*, 88^e année, 3^e série N° 16, T. CXI, 1^{er} mai 1934.
- NOURY (M.) et DONNADIEU. — Essais de vaccination contre le Typhus exanthématique. *Le Journal de thérapeutique Français*, t. XXII. Août 1936. *Maroc Médical*, 15 déc. 1935.
- BLANC (Georges). — La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. *Bruxelles Médical*, N° 4, 22 nov. 1936.
- BLANC (Georges), NOURY (M.), BALTHAZARD et BARNEOUD (J.). — Essais de vaccination humaine contre le typhus exanthématique avec un vaccin vivant. *Académie de Médecine*. Séance du 31-10-33.
- BROQUET. — Vaccination contre le typhus exanthématique dans la Chine du Nord, I^{er} Congrès d'Hyg. Intern. Méditerranéenne, Marseille 19-25 sept. 1932. *La Presse Médicale*, N° 87, 29 oct. 1932.
- BRUMPT. — Le Typhus des rats sauvages du nouveau et de l'ancien monde est-il identique au Typhus historique. *Bull. Acad. Méd.*, 1932. V. 113, p. 399.
- Le Typhus murin ou Maladie de Brill est une infection endémique des rats de Paris. *Bull. Acad. Méd.*, 1932. V. 107, p. 356.
- CANET (J.). — Contribution à l'étude de la vaccination dans les fièvres exanthématiques. *Thèse de Paris*, 1934.
- CASTANEDA (M.) et ZINSSER (H.). — Etudes sur le typhus

- exanthématique. Immunisation active contre le Typhus Mexicain au moyen du virus mort. *The Journal of exper. Med.* Vol. 53, N° 4, 1^{er} avril 1931, p. 493.
- DURAND (Georges). — La prophylaxie du typhus exanthématique en Tunisie. Epouillage et vaccination préventive. *Thèse de Paris*, 1937.
- GAUD (M.). — Sur les résultats de la vaccination contre le typhus exanthématique par la méthode G. Blanc. Epidémie de Petitjean. *O. I. H. P.*, N° 4, Avril 1936, T. XXVIII, fasc. 4, p. 664.
- GIROUD (Paul). — Recherches des cas humains inapparents de typhus dans les foyers du bled et dans une petite ville de l'intérieur de la Tunisie en 1935. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, N° 1, 1936.
- JAME et AUJALEU. — Les fièvres typho-exanthématiques ou Rickettsioses. *Archives de Médecine et de Pharmacie Militaires*, Mars 1936.
- LAIGRET (Jean). — Le vaccin de l'Institut Pasteur de Tunis pour l'immunisation contre le typhus exanthématique. *L'Algérie Médicale*, N° 115, Juillet 1937.
- LAIGRET (Jean), BELFORT (Joseph) et DURAND (Roger). — La vaccination du typhus exanthématique en Tunisie et en Algérie. *Sté des Sciences Médicales de Tunis*. S. du 19 février 1937 in *La Tunisie Médicale*, Avril 1937.
- Quatre mille vaccinations contre le typhus exanthématique en Tunisie et en Algérie. *Office International d'Hygiène Publique*, N° 4, Avril 1937.
- GAUTHIER. — Notes sur le typhus exanthématique en Algérie diagnostic séro-réaction de Weil Fétix. Prophylaxie. *Arch. de Médecine et Pharmacie Méd.* 88 : 131-145, Janvier 1928.
- LE CHUITON (F.). — *Archives de Médecine et de Pharmacie Navales*, T. CXVI, N° 2, 1936, page 233.
- MODINOS. — Les fièvres typho-exanthématiques en Egypte. 1937.
- MARINI (Charles) et BELFORT (Joseph). — Le typhus exanthématique en Tunisie. Etude épidémiologique. La lutte contre la maladie en 1935. *Sté des Sciences Médicales de*

Tunis, S. du 19 février 1937 in *La Tunisie Médicale*, Avril 1937.

NICOLLE (Charles). — L'immunité et immunisation contre le typhus exanthématique. Position et état actuel de la question. *Revue de Microbiologie appliquée*, Mars-Avril 1935, N° 5.

NICOLLE (Charles) et LAIGRET (J.). — Vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide de virus typhique vivant desséché et enrobé. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, N° 1, 1936.

— Vaccination contre le typhus exanthématique par le virus typhique vivant desséché et enrobé. *C. R. Académie des Sciences*, 201 : 372, 374, 1935.

NICOLLE (Charles), LAIGRET (J.) et SPARROW (H.). — Vaccination contre le typhus exanthématique par voie digestive chez le singe. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, N° 1, Mars 1934.

NICOLLE (Charles) et SPARROW (H.). — Application au cobaye et à l'homme, de la méthode de vaccination contre le typhus exanthématique par l'emploi d'intestins phéniqués de poux. (Méthode de Weigl). *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, T. XXI, N° 1, Juillet 1932.

NICOLLE (Ch.), SPARROW (H.) et CONSEIL (E.). — Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique par inoculations répétées de petites doses de virus. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, Avril 1927, N° 1.

NICOLLE (Ch.) et GIROUD (P.). — L'observation des épidémies tunisiennes des typhus historique et murin et l'étude de leur virus, montrent que ces deux maladies sont étrangères l'une à l'autre. *Echos de la Médecine*, N° 2, 15 janv. 1935.

— Etude des rapports du typhus exanthématique historique et du typhus murin en Tunisie. *Arch. de l'Institut Pasteur*, N° 1, Janv. 1935.

— Un cas de typhus murin chez l'homme à Tunis étude du virus. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, N° 1, Mars 1937.

NICOLLE. — Essai de vaccination préventive dans le typhus exanthématique. *Comptes rendus Ac. Sc. T. CLIX*, 1914, p. 640.

NICOLLE, CONSEIL. — Product. d'un sérum expériment. Prévent. du typhus. *Ar. Int. Pasteur de Tunis*, T. XIV, N° 4, Décembre 1925.

PALACIOS (Paul), CHAVEZ (Federico) et AVENDANO (Oscar). — Isolement du virus du typhus murin chez les individus injectés avec le vaccin de Blanc. *Revista Del Institut Bactériologico de Chili*, T. IV, Mai 1934, page 49 in *O. I. H. P.*, N° 4, Avril 1936, T. XXVIII, Fasc. 4, p. 739.

PCHENICHONOFF (A. V.), RAIKHER (B. I.). — Recherches expérimentales sur la transmission du virus du typhus exanthématique des poux malades aux poux sains par voie buccale. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, N° 3 et 4, Nov. 1936.

SERGEANT (Ed.). — Conclusions du rapport de la consultation d'experts sur la prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. *Algérie Médicale*, N° 115, Juillet 1937.

SPARROW (H.). — Essais d'immunisation contre le typhus avec le virus murin I. de Tunis introduit par voie nasale. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, T. XXV, N° 2, 1936, p. 284.

— Essai de la vaccination avec les Rickettsias du virus murin I de Tunis. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, N° 1, Mars 1937.

— Essai de vaccination de l'homme par voie oculaire avec le virus murin I de Tunis. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, N° 1, Mars 1937.

SIMONET (R.). — La vaccination contre le typhus exanthématique. *Guérir*, 15 nov. 1935.

ROCHAIX (A.). — La prophylaxie internationale du typhus exanthématique. *Revue Médicale Française*, 17 : 233-238, Mars 1936.

X. — Instruction relative à l'emploi du sérum des malades convalescents de typhus pour la prévention de cette

maladie chez les personnes exposées à la contagion.
Arch. de l'Inst. Pasteur, N° 3, Sept. 1927.

WEIGL. — Faits d'observation et expériences démontrent l'efficacité du vaccin à *Rickettsia* pour la prévention du typhus. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, N° 3, Nov. 1933.

X. — Expérience polonaise de la vaccination préventive contre le typhus exanthématique d'après la méthode de Weigl. *O. I. H. P.*, N° 9, Sept. 1933.

